FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937 — **THÈSE** — N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre THEIL

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale
et de l'Ecole de Sérologie de la Faculté de Médecine de Paris
Né le 25 juin 1911 à Paris

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

A LA SOCIÉTÉ DES NATIONS

Études et Conclusions de l'Organisation d'Hygiène

Président : M. TANON, *Professeur.*

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1937

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER. CARNOT. CLERC. Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO. GOSSET. GREGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE. MULON. OLIVIER. VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
AMELINE ..... Pathologie chirurgicale
BARIETY ..... Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD (E).. Pathologie médicale.
JUSTIN-BESANÇON, Hydrologie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BULLIARD..... Histologie.
CATHALA ..... Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
COSTE..... Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
FEY..... Urologie.
FUNCK..... Pathologie chirurgicale
GALLIARD..... Parasitologie.
GASTINEL ..... Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
DE GENNES.... Pathologie médicale.
GAYET..... Physiologie.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENEAU... Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
HAZARD..... Pharmacologie.
HUGUENIN..... Anatomie pathologique
JOANNON..... Hygiène.
LABBE (Henri). Chimie biologique.
LACOMME..... Obstétrique.

MM.
LANTUEJOUL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LELONG ..... Pathologie médicale.
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiâtrie.
MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
MOLLARET.... Pathologie médicale.
MOREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN ..... Pathologie médicale.
OBERLING..... Anatomie pathologique
PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES..... Obstétrique.
RENARD ..... Ophtatmologie.
RICHET..... Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
TROISIER ..... Pathologie expérimentale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM.
ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
LEROUX ..... Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
PHILIBERT .... Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHABROL	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
PONZELOT	Clinique médicale.
PUVOIR	Clinique médicale.
TIAN	Clinique médicale.
PASTEUR-VALLERY-RADOT	Clinique médicale.
SEZARY	Clinique médicale.

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
BROCQ	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
GATELLIER	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale
MOURE	Clinique chirurgicale.
QUENU	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
VELTER	Clinique chirurgicale.

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education Physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MA FEMME

Que j'ai unies dans un très tendre amour.

A MON PÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Académie de médecine
Conseiller technique sanitaire
au Ministère de la Santé publique
Inspecteur général des Services techniques d'hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

En respectueux témoignage de notre reconnaissance.

Discipulus memor

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLE DES MATIÈRES

Préface 13

Introduction 15

Chapitre I. —*Deuxième session du comité provisoire d'hygiène et conférence de Londres* 19

Chapitre II. — *Conférence de Paris* 23

Chapitre III. — *Travaux entrepris à la suite de la conférence de Paris* 27

Chapitre IV. — *Conférence de Copenhague*, 1923 32

Chapitre V. — *Conférence de Copenhague*, 1928 40

Résolutions de la Conférence 60

Observations du Dr Vernes 65

Chapitre VI. — *Etudes sur les liquides céphalo-rachidiens, Londres* .. 68

Chapitre VII. — *Conférence de Montevideo* 76

Chapitre VIII. — *Les conclusions de l'Organisation d'Hygiène* 85

Chapitre IX. — *Le séro-diagnostic en* 1937 91

Conclusion 94

Bibliographie 97

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154806_0004

PRÉFACE

Qu'il nous soit permis, au seuil de cette étude, d'adresser une pensée émue à tous ceux à qui nous devons les enseignements qui nous ont permis de l'aborder. Car, s'il est vrai que rien ne sort de rien, il fallait que l'on eut, dans cette Faculté à qui nous gardons la reconnaissance de notre maturité intellectuelle, déposé et ordonné dans notre esprit les matériaux dont nous devions avoir besoin. Car c'est aux soins diligents et attentifs du semeur que la terre est redevable de ses riches moissons ; sans son travail patient et opiniâtre, seuls y poussent le chardon stérile, l'ivraie et la folle avoine.

En premier lieu, nous remercions M. le Professeur Tanon, à qui nous gardons une grande reconnaissance tant pour le profit que nous avons tiré de l'enseignement qu'il organise et dirige avec tant de soins dans son laboratoire, que pour la façon dont il a, dans ses leçons personnelles, « ouvert notre esprit » sur les rapports des hommes et des choses dites inertes. Nous adresserons ensuite l'expression non moins sincère de notre gratitude à tous nos Professeurs de l'Institut d'hygiène : MM. Joannon, Navarre, Clerc, Neveu, Cambessédès, à qui nous sommes redevable d'une foule de connaissances sur l'hygiène moderne ; M. le Docteur Hazemann, dont nous avons dans cette étude largement mis à profit les leçons sur l'art de la statistique. Nous n'oublierons pas nos Professeurs de l'Institut de Médecine coloniale : MM. Tanon, Lavier, Langeron ..., qui nous ont appris

que la médecine des pays chauds doit être beaucoup plus préventive que curative.

Et puisque nous sommes entré dans la voie de rendre à chacun ce qui lui appartient de nous même, nous remercierons encore nos maîtres de l'Ecole de sérologie : M. le Directeur général Sicard de Plauzoles, qui nous a toujours accueilli avec une indéfectible amabilité ; M. le Docteur Demanche, qui assuma avec une inlassable conscience la charge de l'enseignement pratique, si essentiel en cette matière ; MM. les Professeurs Gougerot et Levaditi, MM. Marcel Pinard, Milian, dont les leçons théoriques apportèrent à cet enseignement un « complément » indispensable que nous croyons avoir solidement et définitivement « fixé ».

Nous n'oublierons pas ceux qui, loin des honneurs et des pompes officielles, n'œuvrent pas moins dans l'ombre de toute la force de leur expérience et de leur bonne volonté : M. le Docteur Delivet, chirurgien de l'Hôpital de Courbevoie, médecin des dispensaires de la Ligue de préservation sociale, qui a acquis dans la pratique de la chirurgie urinaire une façon de comprendre la vie pleine de gai réalisme ; M. le Docteur Chambas, médecin chef de l'Hôpital d'Eaubonne, qui nous a toujours fait l'honneur de nous traiter en ami et nous a appris qu'en médecine il fallait plus de bon sens que d'érudition livresque.

A tous nous adressons un très reconnaissant et très sincère hommage.

INTRODUCTION

80.000 morts dans l'âge adulte ;
20.000 morts dans l'enfance ;
40.000 avortements.
Soit une perte totale de 140.000 vies humaines,

tel est, d'après le Docteur Cavaillon, directeur des Services de prophylaxie antivénérienne au Ministère de la Santé publique, le *bilan annuel en France* de la syphilis. Ajoutons-y 3.900.000 sujets infectés, soit 1/10 de la population globale, et l'on aura une idée des ravages causés chez nous par la maladie. La situation n'est d'ailleurs pas meilleure dans les autres pays et c'est par millions que se chiffre annuellement le déficit humain que fait subir au monde l'endémie syphilitique.

Avec l'importance prise par la lutte antivénérienne pendant et après la guerre ; avec l'évolution des idées sur la préservation de la santé publique, considérée non plus comme une aumône mais comme une défense sociale ; avec les progrès de l'hygiène surtout, montrant que l'on peut par de larges mesures lutter contre une maladie aussi bien que contre n'importe quel fléau de la nature, le séro-diagnostic de la syphilis a pris une place de premier plan dans l'armement sanitaire de la nation.

Aussi n'en est-il pas resté longtemps au stade remarquable mais trop insuffisant de la grande innovation de Wassermann. Pour dépister la maladie, que les connaissances récentes montraient comme redoutables à longue distance, pour déceler dans l'intimité du sérum les traces

infinitésimales d'une infection discrète, insidieuse, mais terriblement tenace et résistante, les méthodes, les sous-méthodes, les variantes de méthodes abondèrent. Chaque laboratoire eut bientôt la sienne, toujours considérée comme la meilleure et pratiquée à l'exclusion des autres avec un entêtement souvent préjudiciable à l'intérêt médical. L'apparition des réactions de floculation et leur mise en œuvre aux côtés des méthodes de déviation du complément ne vint certes pas simplifier les choses. Ajoutons la diversité extrême des notations, conditionnées par des principes de lecture et des échelles de mesure variés à l'infini. Et si nous faisons le point aux environs de l'année 1920, nous voyons pratiquer couramment dans la seule Europe Occidentale une foule de réactions différentes :

METHODES AU SERUM INACTIVÉ. — Méthode de Wassermann (1906), techniques de Bordet-Ruelens, Madsen, Müller, Sachs, etc... ; technique de Calmette et Massol (1911) simplifiée par Mathis et Labougle (1919) ; techniques au système hémolytique anti-humain, dérivés de la méthode Tschernogoubow : Thomsen (1913), Butler et Landon (1916), Myer (1917) etc...

METHODES AU SERUM ACTIF. — Techniques de Hecht et de Bauer (1908-1909), Levaditi-Latapie-Demanche et Ménard (1910), Bénard et Joltrain (1910), Weinberg (1912), Rubinstein (1917), Tribondeau (1917), Ronchèze (1919), Noguchi (1919).

REACTIONS DE PRECIPITATION. — Réactions de Zodek (1915), Mac Donagh (1916), Brück (1917), Gaté et Papacostas (1920).

REACTIONS DE FLOCULATION. — Réactions de Jacobsthal (1910), Terruchi et Toyoda (1910), Brück et Hidaka (1911), Sachs-Georgi (1918), Vernes (1918), Meinicke 1re, 2e, 3e modifications (1918-1920).

Ajoutons qu'avec le développement des moyens de communication et les nécessités de la vie moderne, le médecin voyait de plus en plus se présenter des malades dont l'examen princeps et les réactions sérologiques avaient été pratiqués dans d'autres villes, d'autres nations ou d'autres continents. Tout cela concourait à former un véritable chaos de méthodes fort propre à embrouiller le clinicien, peu au courant en général de leur valeur respective et de leur correspondance clinique.

Aussi avait-on exprimé à diverses reprises le désir d'arriver à une plus grande uniformité. Le besoin s'en fit surtout sentir lorsque, sur la proposition du Ministère britannique de l'Hygiène et du Bureau international du Travail, fut étudié un projet tendant à instituer dans tous les ports du monde le traitement gratuit des marins atteints de maladies vénériennes, quelle que fut leur nationalité. Ils devaient être munis d'un carnet sanitaire où seraient mentionnées les indications relatives au traitement, ainsi que le résultat des réactions pratiquées sur le sérum.

Cette importante question fut d'ailleurs discutée à l'Office International d'Hygiène Publique qui rédigea un projet de convention [1].

Mais il était évident que pour qu'un tel projet fut appliqué il était indispensable de regrouper les multiples réactions sérologiques, de les comparer entre elles et d'en unifier les notations. Il était de plus nécessaire que l'étude comparative fut entreprise par un organisme possédant, outre les moyens pratiques indispensables, une internationalité suffisante pour englober sur un pied d'égalité les méthodes préconisées par les différents pays. C'est pourquoi, au cours de sa session tenue en mai 1921 à Copenhague, la « Conférence des Etats de l'Europe du

1. Au cours de la séance du 25 octobre 1920 du Comité.

Nord pour combattre les maladies vénériennes » émit le vœu que la naissante Organisation d'Hygiène de la Société des Nations entreprit des recherches sur ce sujet [1]. Nous verrons que cette voix fut entendue. De 1921 à 1930 se sont succédé des réunions internationales dont l'étude mérite de retenir longuement notre attention. Car si elles n'ont pas abouti, comme on l'avait tout d'abord espéré, à une véritable « standardisation » des méthodes, les conférences ont pourtant grandement clarifié le problème. La sérologie leur est de plus redevable de la plupart de ses progrès, engendrés à l'occasion des contacts créés entre savants des principaux pays du monde. Aussi marquent-elles un grand pas fait en avant, si l'on considère cet aspect aujourd'hui inéluctable de la science médicale et de l'hygiène : la coopération internationale.

1. La Conférence, convoquée par la Ligue des sociétés de Croix rouge, se réunit du 20 au 25 mai 1921 à Copenhague. Les pays représentés étaient : Allemagne, Danemark, Finlande, Grande-Bretagne, Hollande, Norvège, Suède.

Le compte rendu détaillé a été publié dans *The social hygiène Bulletin*, août 1921. Un compte rendu succinct et les résolutions de la Conférence ont été publiés dans la *Revue Internationale d'hygiène publique*, 1921, nos 4 et 5, ainsi que dans le *Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publique*, 1921, p. 982.

CHAPITRE PREMIER

PREMIÈRES MANIFESTATIONS : DEUXIÈME SESSION DU COMITÉ PROVISOIRE D'HYGIÈNE ET CONFÉRENCE DE LONDRES.

C'est au cours de la deuxième session du Comité provisoire d'hygiène, tenue à Paris en octobre 1921, que nous voyons apparaître à la Société des Nations la question du séro-diagnostic de la syphilis. Dans un mémorandum sur le plan des travaux à accomplir présenté à cette occasion au comité, son président, le Professeur Madsen, directeur de l'Institut sérothérapique de l'Etat danois, s'exprimait en ces termes :

« Il y aurait avantage à comparer entre elles les méthodes des principaux instituts des différents pays et à les examiner d'après des données cliniques dignes de confiance. Les instituts pourraient, par exemple, comparer leurs propres méthodes à un certain nombre d'autres méthodes choisies, en expérimentant sur un certain nombre de cas reconnus de syphilis, ainsi que sur des cas de contrôle. Les résultats de leurs travaux, accompagnés d'un rapport sur la valeur des méthodes examinées, seraient alors transmis à un laboratoire central ».

Le Professeur Madsen, en terminant, mettait son

Institut de Copenhague, à la disposition de l'Organisation d'Hygiène [1].

Le comité entra pleinement dans ces vues, et peu après les instituts suivants étaient invités à prendre part aux recherches :

Allemagne, Institut de pathologie expérimentale de Francfort ; Institut de recherches sur le cancer, Heidelberg ;

Autriche, Laboratoire sérologique de la faculté, Vienne ;

Belgique, Institut Pasteur de Bruxelles ;

Grande-Bretagne, Medical research council, Londres ;

Pologne, Institut épidémiologique d'Etat, Varsovie.

L'Institut sérothérapeutique de l'Etat danois était chargé de centraliser les résultats. La France ne figurait pas dans cette liste, ayant été désignée pour entreprendre des recherches sur les sérums thérapeutiques.

Conférence internationale de la standardisation des sérums et des réactions sérologiques

tenue du 12 *au* 14 *décembre* 1921, *au Ministère de l'hygiène à Londres*

Afin de discuter ce programme et d'en mettre au point les modalités il fut décidé de convoquer une conférence de spécialistes. Le Ministère britannique

1. Dans le plan primitif des travaux, le séro-diagnostic de la syphilis faisait partie d'une vaste série d'études d'unification biologique, comprises jusqu'en 1923 sous l'appellation globale d' « investigations sur la standardisation des sérums et des réactions sérologiques ». Ce n'est qu'à partir de cette date que les deux domaines se sont scindés et que les études correspondantes furent poursuivies séparément.

La standardisation des sérums thérapeutiques a d'ailleurs fait l'objet d'un magistral exposé du Docteur Gautier, secrétaire de la Commission permanente de standardisation, publié sous le titre de « L'organisation d'hygiène et la standardisation biologique », dans le *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène*, vol. IV, 1935, n° 3. Cet article met définitivement à jour en 1935 l'œuvre d'unification des produits biologiques accomplie par la Société des Nations.

de l'Hygiène en ayant été informé l'invita à se tenir à Londres. Elle se réunit donc dans cette ville au mois de décembre 1921. Présidée par le Professeur Madsen, elle groupait 28 participants appartenant à 12 nations :

Allemagne	Etats-Unis	Japon
Autriche	France	Pologne
Belgique	Grande-Bretagne	Russie
Danemark	Italie	Suisse

Le vice-président en était le Docteur Velghe, président du Comité de l'Office International d'Hygiène Publique.

La France était représentée par les Professeurs Louis Martin et Dopter et le Docteur Cottoni, de l'Institut Pasteur. On juge par l'ampleur de son organisation de l'intérêt que les principaux pays portaient aux travaux entrepris. Ceux-ci devaient d'ailleurs être très courts, puisqu'il s'agissait seulement d'organiser les recherches et de donner des directives en vue du travail à effectuer. Quatre sous-commissions furent constituées :

Première sous-commission, diphtérie, tétanos ;

Deuxième sous-commission, méningocoque, pneumocoque ;

Troisième sous-commission, dysenterie ;

Quatrième sous-commission, séro-diagnostic de la syphilis.

Composée des personnes suivantes : président, Professeur Von Bulloch ; membres, Professeurs et Docteurs Dreyer, Fildes, Harrison, Hirschfeld, Müller, Renaux, Sachs, cette dernière seule retiendra notre attention. Dans sa séance du 12 décembre, elle élabora un certain nombre de résolutions dont nous extrayons ci-dessous les principaux paragraphes :

« Dans un certain nombre d'instituts, la réaction de « Bordet-Wassermann telle qu'elle y est couramment « appliquée sera comparée avec les méthodes de Sachs- « Georgi, de Meinicke n° 3 et de Dreyer (sigma réaction).

« Le nombre de sérums à examiner sera de 1.000 cas « de syphilis et si possible, de 1.000 cas de contrôle « indemnes de syphilis.

« Les expérimentateurs auront la faculté d'aller « étudier les méthodes imposées dans les laboratoires « de leurs auteurs.

« Pour les réactions de floculation, le sérologiste « n'emploiera que des extraits préparés ou contrôlés « par les divers auteurs.

« Tous les rapports sur les essais devront comprendre « des renseignements sur :

« — la valeur diagnostique de la méthode,

« — la difficulté de la technique,

« — le temps qu'elle exige,

« — les frais d'analyse,

« — la facilité et l'exactitude de la lecture des résultats,

« — le pourcentage de résultats douteux,

« — dans quelle mesure un titrage quantitatif est « possible.

« Tous ces résultats devront être communiqués à « l'Institut sérothérapique de l'Etat danois, à Copenhague ».

Ces résolutions furent adoptées à l'unanimité par la Conférence. Ce sont elles qui sont à la base de l'énorme travail accompli en sérologie sous l'égide de l'Organisation d'Hygiène. C'est pourquoi nous avons tenu à en reproduire les principaux passages.

Ce travail terminé, la Conférence se sépara après avoir accepté l'invitation de l'Institut Pasteur de Paris pour la prochaine réunion internationale, dont la date devait être fixée par le président. Elle avait en outre décidé de faire commencer immédiatement les recherches dans les Instituts précédemment désignés par le Comité d'hygiène

CHAPITRE II

DEUXIÈME CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LA STANDARDISATION DES SÉRUMS ET DES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES TENUE A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS DU 20 AU 26 NOVEMBRE 1922.

Dès le début de l'année 1922, les recherches furent commencées dans les laboratoires désignés et les rapports transmis régulièrement à l'Institut sérothérapique de l'Etat danois. Mais rapidement le Professeur Madsen, chargé de la direction du travail, put constater qu'il existait de très grandes divergences entre les résultats obtenus et que, bien qu'une description détaillée des réactions de floculation ait été transmise aux participants dès le début des recherches, leur application était loin d'être uniforme.

C'est afin d'adopter des directives nouvelles autant que pour faire le point des résultats acquis que fut convoquée la Deuxième conférence internationale sur la Standardisation des sérums et des réactions sérologiques, qui se tint du 20 au 26 novembre 1922 à l'Institut Pasteur de Paris. De même qu'à Londres, la Conférence s'occupait à la fois de la standardisation des sérums thérapeutiques et des investigations sur le séro-diagnostic de la syphilis : nous n'envisagerons évidemment que cette dernière partie du travail. Les différents laboratoires

ayant participé aux recherches étaient représentés et apportaient chacun un rapport. L'Institut Pasteur, représentant la France, étudiait uniquement la question des sérums et ne participait pas aux recherches sur les réactions sérologiques.

Dix rapports ont été présentés par les sérologistes suivants : Madsen, Dreyer, Harrison et Wyler, Hirschfeld Kolle, Müller, Renaux, Sachs et Gasiorowski. Les recherches ont porté sur les réactions de Bordet-Wassermann (BW.), Sachs-Georgi (SG.), Dritte modification ou 3e modification de Meinicke (DM.) et la Sigma réaction de Dreyer-Ward (Sigma).

Le Tableau I donne les pourcentages de réactions positives obtenues dans les cas de syphilis. Il permet de faire les constatations suivantes :

a. On voit tout d'abord qu'il est impossible de tirer des conclusions précises en raison de l'extrême divergence des résultats, qui varient presque du simple au double pour la plupart des méthodes. Cela semble dû à de grosses différences dans le choix des malades (point que la Conférence de Londres n'avait pas fixé) autant qu'aux divergences apportées dans l'application des méthodes de floculation.

TABLEAU I

	B.W.	S.G.	Sigma	D.M.
— Madsen	59,3	53	77,7	42,1
— Dreyer	68,9	—	79,1	—
— Gasiorowski	37,4	33,1	—	23,3
— Harrison Wyler	36	55,3	57,6	51,7
— Hirschfeld	62,4	55,8	—	50,6
— Kolle	35,2	33,4	—	33,6
— Müller	68,8	45,9	60,5	53,7
— Renaux	47,7	45,4	49,2	38,2
— Sachs	44,8	51,7	51,4	43,8

b. Cependant, presque tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que la DM. s'est montrée nettement la moins sensible, tandis que la SG. se plaçait presque sur le rang du BW.

c. Enfin, on voit que la Sigma réaction s'est montrée très sensible entre les mains de Madsen, Dreyer, Harrison et Sachs ; cette supériorité ne fut cependant pas confirmée par les autres expérimentateurs.

d. Au point de vue de la spécificité, les réactions se sont classées dans l'ordre suivant : BW., DM., Sigma, SG.

En définitive ce fut la réaction de Bordet-Wassermann qui fut jugée la meilleure, sans avoir montré toutefois une supériorité constante et absolue. Au point de vue des détails de technique, il est à noter que tous les participants ont insisté sur l'importance du mode de préparation de l'antigène et de sa dilution. Enfin, avant de se séparer, la Conférence a adopté les résolutions suivantes relatives aux nouvelles recherches à effectuer :

« 1. — La comparaison des quatre méthodes devra « être poursuivie dans les conditions ci-après :

« — Pour la Sigma réaction il ne sera tenu compte « que des résultats qualitatifs.

« — Pour la DM., les laboratoires suivants poursui- « vront les recherches :

« Heildeberg (Professeur Sachs),

« Vienne (Professeur Müller),

« Copenhague (Professeur Madsen).

« — Les laboratoires sont invités à étudier compara- « tivement l'influence des divers facteurs intervenant « dans les réactions, notamment ceux résultant de la « variété des antigènes.

« — Les recherches porteront autant que possible « sur 500 sérums syphilitiques et 500 sérums de contrôle ».

« II. — L'Institut sérothérapique de l'Etat danois « s'efforcera de réunir 500 prélèvements de sérums syphi- « litiques et 500 sérums de contrôle. Ces sérums seront « partagés en parties égales dont chacune sera envoyée « dans les laboratoires ci-après :

« — Allemagne, Professeur Von Wassermann,
« — Autriche, Professeur Müller,
« — Belgique, Docteur Renaux,
« — Angleterre, Colonel Harrison,
« — Pologne, Professeur Hirschfeld.

« De cette façon il pourra être procédé à une comparaison des résultats obtenus dans tous ces laboratoires, qui se serviront de leur technique habituelle pour la méthode de Bordet-Wassermann ».

En dernier lieu, une sous-commission a rédigé des instructions précises sur certains détails de la technique des réactions de floculation afin d'assurer l'uniformité d'application de celles-ci au cours des expériences futures.

CHAPITRE III

TRAVAUX ENTREPRIS A LA SUITE DE LA CONFÉRENCE DE PARIS

Conformément aux décisions de la Conférence de Paris, (par. I des Résolutions), l'étude comparative des séro-réactions de la syphilis a été continuée dans les laboratoires suivants[1] :

— Autriche, Professeur Müller, BW., SG., Sigma, DM., MTR.,

— Belgique, Professeur Bordet et Docteur Renaux, (Institut Pasteur de Bruxelles) : BW., SG., Sigma,

— Danemark : Professeur Madsen : BW., SG., Sigma. DM., MTR.,

— Allemagne, Docteurs Harrison et Wyler : BW., SG., Sigma.

— Pologne, Professeur Hirschfeld, BW., SG., Sigma, DM., MTR., réaction de turbidité de Dold.

— Allemagne, Professeur Sachs : BW., SG., Sigma, DM.

D'autre part, en application du par. 2 des mêmes Résolutions, et afin de permettre les études comparatives sur les mêmes sérums, l'Institut sérothérapique de l'Etat danois entreprit de centraliser des prélèvements et de

1. Abréviations :
B.W. = Bordet-Wassermann
S.G. = réac. de Sachs-Georgi
Sigma = sigma de Dreyer-Ward
D.M. = 3° modification de Meinicke
M.T.R. = réac. d'opacification de Meinicke

faire parvenir des portions de chacun aux laboratoires désignés (Professeur Von Wassermann, Professeur Müller, Professeur Bordet et Docteur Renaux, Professeur Madsen, Docteur Harrison, Professeur Hirschfeld). Les recherches devraient porter sur le BW. et la Sigma réaction ; quelques laboratoires y ajoutèrent la SG. et la MTR.

Les divers laboratoires adressèrent à plusieurs reprises des rapports à l'Institut sérothérapique ; ces rapports étaient examinés à mesure par le Professeur Madsen, chargé de coordonner l'effort des travailleurs. Ils ont été soumis en 1923 à la Conférence technique de laboratoire et figurent du reste dans son rapport. De même que ceux qui avaient été présentés à la Conférence de Paris, ils ont trait à des techniques pour la plupart oubliées ou périmées aujourd'hui. Nous les examinerons cependant en détail, en raison de leur grand intérêt historique.

Première partie
Rapports sur les travaux des laboratoires chargés de la comparaison des réactions sérologiques

Rappelons brièvement que la Conférence de Londres avait donné pour but à ces recherches :

a. — La comparaison de la réaction de Bordet-Wassermann telle qu'elle était appliquée dans chaque institut, avec les méthodes de Sachs-Georgi, Sigma et Meinicke n° 3.

b. — L'étude de l'importance de divers facteurs tels que : valeur diagnostique de chaque méthode, difficultés d'application, temps et frais exigés, coefficient personnel dans la lecture des résultats, pourcentage des résultats douteux, possibilité d'un titrage quantitatif.

En accord également avec les résolutions de la Confé-

rence de Londres, les réactions de floculation furent exécutées avec des antigènes fournis par leurs auteurs eux-mêmes.

A la fin de l'automne 1923, six rapports définitifs ont été communiqués à l'Institut sérothérapique de l'Etat danois, émanant des expérimentateurs suivants : Harrison, Hirschfeld, Madsen, Müller, Renaux, Sachs.

Nous ne pouvons faire mieux que de réunir en un seul tableau les pourcentages obtenus par les divers expérimentateurs. Et ce qui frappe avant tout c'est l'extrême divergence des résultats. Pour les réactions de floculation, qui devaient cependant être pratiquées partout selon la même technique, on observe des différences considérables (37,9 à 70,3 pour la SG. et 48,2 à 72,7 pour la Sigma). Ces différences semblent devoir être attribuées à des variantes introduites dans les techniques malgré les recommandations des conférences ; tel a été du moins l'avis du Laboratoire de Copenhague.

TABLEAU II

Cas de syphilis

	B.W.	S.G.	Sigma	D.M.	M.T.R.	Dold
— Harrison	39,5	49,1	50,5	—	—	—
— Hirschfeld	46,7	48,8	51	38,2	48,6	45,7
— Madsen (B.W. s.) .	68,8	70,3	72,7	61,4	76,7	—
— Müller	75	51,6	70	64,7	—	—
— Renaux	44,5	37,9	63,8	—	—	—
— Sachs	41,7	48,8	48,2	45,5	—	—

Cas de contrôle

— Harrison	1,6	2,7	2,4	—	—	—
— Hirschfeld	0,5	1,1	1,8	—	—	—
— Madsen (B.W. s.) .	5,8	4,2	0,8	1,6	4,9	—
— Müller	0,6	4,5	6,8	1,7	—	—
— Renaux	0,6	1,8	4,4	—	—	—
— Sachs	0,3	0,6	0,6	0,6	—	—

Dans ces conditions, vouloir établir un pourcentage général, une moyenne des résultats obtenus, semble tout à fait illusoire. Certes, la plupart des expérimentateurs ont convenu que les réactions de floculation, et la Sigma

réaction en particulier, s'étaient montrées plus sensibles, tandis que le BW. demeurait nettement plus spécifique. Mais la comparaison est loin d'avoir eu toute la sûreté désirable, et l'on ne peut que terminer en citant les termes dans lesquels la Conférence de Copenhague l'a jugée : « Les résultats ont été si divergents qu'une appréciation définitive de la valeur des diverses méthodes ne peut être émise ».

Deuxième partie
Examens pratiques dans différents laboratoires sur les mêmes échantillons de sérum

Nous avons vu plus haut l'origine de ces recherches ainsi que la liste des expérimentateurs désignés. Pour des raisons diverses, 72 sérums seulement (50 cas de syphilis traitée et non traitée et 22 cas de contrôle) purent être distribués et examinés de cette façon.

Le Tableau III donne les résultats obtenus sur ces 72 sérums. Nous faisons cependant toutes réserves quant aux pourcentages de résultats positifs obtenus dans les cas de contrôle, le petit nombre de ceux-ci n'autorisant pas la moindre conclusion. Au point de vue sensibilité, on constate encore de très grandes divergences entre les résultats des divers expérimentateurs : or les sérums étaient les mêmes et, pour plus de sûreté, les examens avaient été pratiqués le même jour dans les laboratoires. Ajoutons que les antigènes avaient été fournis par les auteurs des réactions. Il semble donc bien ici que l'on puisse attribuer ces divergences à des différences de technique.

En somme, cet essai ne fut pas bien concluant. Il est intéressant toutefois, et marque un grand progrès dans l'histoire des conférences sérologiques par le fait que pour la *première fois* les expérimentateurs travaillèrent

sur les mêmes sérums. Ainsi il se trouve être une étape, un chaînon qui relie le travail dispersé, s'effectuant sur des éléments disparates, au travail en commun qui tend à rendre tous les résultats comparables et qui va être, nous l'allons voir, l'heureuse formule des futures manifestations internationales.

TABLEAU III

thode :	Effectuée par :	Cas de syphilis = 50					Contrôle = 22		
		N.	+	±	-	% +	N.	+	% +
- W	Harrison	49	30	6	I3	6I,2	2I	-	0
"	Hirschfeld	49	33	3	I3	67,3	22	I	4,5
"	Madsen	50	27	-	23	54	22	-	0
"	Muller	50	34	5	II	68	22	-	0
"	Renaux	50	29	3	I8	58	22	-	0
"	Wassermann	49	35	3	II	7I,4	22	I	4,5
- C	Harrison	22	20	2	-	90,9	I6	2	I2,4
"	Hirschfeld	49	38	-	II	77,5	22	2	9
"	Madsen	50	36	-	I4	72	22	-	0
"	Muller	34	I7	I	I6	50	I7	I	5,8
"	Renaux	45	20	8	I7	44,4	22	I	4,5
gma R.	Harrison	44	30	-	I4	68,I	2I	-	0
"	Hirschfeld	50	35	I	I4	70	22	I	4,5
"	Madsen	50	35	I	I4	70	22	-	0
"	Muller	45	32	-	I3	73,3	22	-	0
"	Renaux	45	34	-	II	75,5	22	I	4,5
R	Hirschfeld	4I	29	-	I2	70,7	20	I	5
	Madsen	50	37	-	I3	74	22	-	0
	Muller	4I	26	-	I5	63,4	20	I	5

N. = nombre de réactions effectuées
+, ±, — = nombre de réactions positives, douteuses et négatives.

CHAPITRE IV

CONFÉRENCE TECHNIQUE DE LABORATOIRE TENUE A COPENHAGUE DU 19 NOVEMBRE AU 3 DÉCEMBRE 1923.

Nous avons vu combien avaient été grands les efforts de l'Organisation d'Hygiène pour assurer l'uniformité d'application des techniques des réactions de floculation. Dès après la Conférence de Londres, une description détaillée des méthodes avait été communiquée aux différents laboratoires ; lors de la Conférence de Paris, un sous-comité avait rédigé des instructions très précises fixant certaines particularités d'application.

Malgré cela, les rapports reçus à Copenhague montrèrent rapidement qu'il persistait encore entre les sérologistes de sérieuses divergences ; aussi un assistant du Laboratoire de Copenhague fut-il envoyé dès le début de la même année dans les divers instituts pour comparer sur place les techniques. Sa visite eut pour principal effet de stimuler les travailleurs, et les progrès réalisés par la suite furent tels que le Professeur Madsen, chargé de coordonner les recherches, jugea indispensable de convoquer une nouvelle conférence afin de déterminer si possible les causes des divergences constatées.

Cette conférence s'est réunie à l'Institut sérothérapique de l'Etat danois à Copenhague, du 19 novembre au 3 décembre 1923, et sa grande originalité fut d'être uni-

quement consacrée à la sérologie. A partir de cette année, en effet, l'action de la « Commission de Standardisation des sérums et des réactions sérologiques » se scinde, et tandis qu'en juillet 1923, se tient à Edimbourg une Conférence de standardisation biologique, Copenhague voit se réunir en novembre de la même année la « Conférence technique de Laboratoire pour l'étude des séroréactions de la syphilis ».

Présidée par le Professeur Madsen, président du Comité d'hygiène, elle a groupé tant comme expérimentateurs que comme experts quatorze sérologistes, des plus marquants de l'Europe, appartenant à dix nations[1]. La France était représentée par le Docteur Mutermilch, de l'Institut Pasteur de Paris.

ORGANISATION DU TRAVAIL. — On suivit cette fois une méthode entièrement nouvelle. Au lieu de discuter des rapports, la Conférence voulut travailler sur des faits : aussi fut-il décidé que les participants *exécuteraient* simultanément les réactions proposées sur un lot de sérums qui *seraient les mêmes pour tous* et que l'Institut sérothérapique se chargeait de réunir et de distribuer. Le diagnostic clinique devait naturellement rester secret jusqu'au dépôt des résultats des épreuves.

On examina ainsi 190 sérums provenant de sujets atteints de syphilis à divers stades, et 345 sérums dits de contrôle, c'est-à-dire prélevés chez des sujets paraissant indemnes de syphilis. Ces échantillons, fournis par les hôpitaux et dispensaires de Copenhague étaient examinés le lendemain du prélèvement : le matériel d'expérience se trouvait ainsi dans des conditions de fraîcheur idéales. Chaque participant devait pratiquer à la fois des réactions de Bordet-Wassermann (BW.), Sachs-Georgi (SG.), Sigma, Dritte modification de Mei-

1. Les nations représentées étaient les suivantes : Allemagne, Angleterre, Autriche, Belgique, Danemark, France, Italie, Pologne, Suède, U.S.A.

TABLEAU IV

Conférence de Copenhague 1923

		Cas de Syphilis : 190					Contrôle : 345		
		N.	+	±	-	+ %	N.	+	+ %
B.-W.	Harrison-Wyler	146	85	8	53	58,2	250	7	2,8
	Hirschfeld	181	101	5	75	55,8	319	1	0,3
	Madsen	190	81	13	96	42,6	344	8	2,3
	Mutermilch	182	111	6	65	60,9	322	32	9,9
	Muller	169	96	8	65	56,8	309	12	3,9
	Otte	154	74	10	70	48	270	9	3,3
	Renaux	180	98	9	73	54,4	322	12	3,7
	Sachs	80	37	5	38	46,2	119	-	0
S.-G.	Harrison-Wyler	76	47	1	28	61,8	133	3	2,2
	Hirschfeld	173	85	10	78	49,1	316	11	3,4
	Madsen	190	94	11	85	49,9	343	7	2
	Mutermilch	29	13	1	15	44,8	66	2	3
	Muller	154	70	5	79	45,4	311	15	4,8
	Otte	89	45	6	38	50,5	189	3	1,5
	Renaux	126	53	9	64	42	271	7	2,5
	Sachs	179	98	5	76	54,7	317	8	2,5
Sigmd	Harrison-Wyler	156	66	1	89	42,3	290	10	3,4
	Hirschfeld	163	66	1	96	40,4	289	6	2
	Madsen	187	90	2	95	48,1	342	10	2,9
	Renaux	164	59	18	87	35,9	322	12	3,7
	Sachs	50	26	6	18	52	62	2	3,2
DM	Madsen	190	55	10	125	28,9	345	9	2,6
	Otte	68	31	5	22	53,4	114	-	0
	Muller	160	71	4	85	44,4	266	7	2,6
	Meinicke	165	78	9	78	47,2	308	7	2,2
MTR	Hirschfeld	104	52	5	47	50	305	3	0,9
	Madsen	190	88	10	92	46,3	344	15	4,3
	Muller	162	86	8	68	56,1	306	11	3,6
	Otte	168	76	10	82	45,2	294	9	3
	Meinicke	178	80	21	77	44,8	317	12	3,8

N = nombre de réactions effectuées
+, ±, — = nombre de résultats positifs, douteux, négatifs
+ % = pourcentage de résultats positifs.

nicke (DM.) et réaction d'opacification de Meinicke (MTR.) ; certains d'entre eux ne purent cependant pas les exécuter toutes et le programme de travail fut le suivant :

— Professeur Madsen (Copenhague) : BW., SG., Sigma, DM., MTR.
— Professeur Hirschfeld (Varsovie) : BW., SG., Sigma, MTR.
— Professeur Müller (Vienne) : BW., SG., DM., MTR.
— Professeur Otto (Berlin) : BW., SG., DM., MTR.
— Colonel Harrison (Londres) : BW., SG., Sigma.
— Docteur Renaux (Bruxelles) : BW., SG., Sigma.
— Professeur Sachs (Heildelberg) : BW., SG., Sigma.
— Docteur Meinicke (Hagen) : DM., MTR.
— Docteur Mutermilch (Paris) : BW. (Hecht).

Passons maintenant à l'examen des résultats :

A. *Cas de syphilis*

Ils se répartissent comme suit :

	Cas traités	Cas non traités	Total
Syphilis I	18	2	20
— II	40	3	43
— III	35	2	37
— latente	29	14	43
— congénitale ...	2	1	3
— tabès	0	4	4
Démentia paralytica ..	3	37	40
	127	63	190

Le Tableau IV donne le détail des résultats. On voit de suite que l'écart entre les pourcentages de positivité obtenus par les différents participants est en général moindre que celui que nous avions observé au cours des travaux précédents. Cette diminution semble donc due à l'unification du mode de choix des sérums. Voici les écarts observés :

	% sur des sérums différents (Ch. I)	% sur les mêmes sérums (Ch. II)	Copenhague
— B.W.	35,5	17,4	17,4
— S.G.	32,4	46,5	19,8

B. *Cas de contrôle*

Au nombre de 345, ces sérums avaient été prélevés chez des malades ne présentant aucun signe objectif de syphilis, mais atteints d'affections considérées comme susceptibles de provoquer des résultats non spécifiques (blennorragie, tuberculose, cancer, grossesse). Les résultats obtenus par les expérimentateurs sont contenus dans la deuxième partie du Tableau IV. On voit que c'est la réaction de BW. au sérum chauffé qui s'est montrée dans l'ensemble la plus spécifique.

Conclusions

Deux remarques s'imposent tout d'abord :

a. — Les réactions de floculation ont été brillamment représentées. Deux d'entre elles, celles de Sachs et de Meinicke, étaient exécutées par leurs auteurs. Quant à la réaction de Dreyer et Ward, elle était pratiquée par le Professeur Madsen, l'un de ses plus fervents adeptes.

b. — Pour la première fois apparaît dans une conférence internationale la MTR. que son auteur a substitué depuis 1922 à sa DM.

Ceci dit, l'examen des résultats nous permet de tirer les conclusions suivantes :

a. — Grâce à l'expérimentation sur les mêmes sérums et au contact constant entre les travailleurs, les pourcentages obtenus sont devenus beaucoup plus comparables entre eux.

b. — *La réaction de BW. au sérum chauffé s'est montrée régulièrement la plus sensible et la plus spécifique* : 46,2 à 58,2 % selon les auteurs. Une seule exception : la réaction de Sachs-Georgi pratiquée par Harrison a eu un pourcentage de positivité supérieur (61,8) ; mais ce résultat n'est pas probant en raison du petit nombre de réactions effectuées par cet expérimentateur (76).

c. — Parmi les variantes apportées au BW., les méthodes basées sur l'emploi de plusieurs antigènes (Hirschfeld, Madsen, Otto, Sachs), ne se sont pas montrées supérieures à celles qui n'en utilisent qu'un seul (Harrison, Müller, Renaux). Ce qui importe, comme l'a dit la conférence, « c'est le titrage soigneux de l'activité de l'alexine et le mode de préparation de l'antigène ».

d. — Le procédé au sérum actif de *Mutermilch a donné le plus grand nombre de résultats positifs* dans les cas de syphilis (60,9 %), mais aussi un nombre de résultats non spécifiques bien plus élevé que les autres techniques (9,9 %) et beaucoup trop important pour la pratique courante.

e. — Quant aux réactions de floculation, « elles ne peuvent actuellement se substituer à la réaction de BW. » (Rapport de la Conférence), s'étant dans l'ensemble montrées moins sensibles et moins spécifiques. Remarquons cependant qu'elles ont donné des réactions positives dans un certain nombre de cas de syphilis où la réaction de BW. était négative ; d'où cette suggestion de la conférence : « Il est recommandé de pratiquer concurremment la réaction de BW et les réactions de. floculation, cette combinaison ayant donné les meilleurs résultats ».

f. — Parmi les réactions de floculation, *la plus sensible a été celle de SG.* ; la Sigma réaction n'a pas conservé la supériorité qu'elle avait conquise au cours des travaux antérieurs (Conférence de Paris notamment). La confé-

rence a cependant désigné ces deux méthodes comme « devant prendre rang dans la pratique ».

Quant à la nouvelle MTR., elle a donné dans plusieurs expériences des résultats comparables à ceux du BW. et de la SG. La DM., par contre, déjà abandonnée par son auteur, s'est montrée cette fois encore trop peu sensible.

Ajoutons qu'avant de se séparer, la conférence a édicté un certain nombre de règles fixant les détails de technique dans la mise en œuvre des réactions ; elle a d'autre part émis les *Recommandations* suivantes :

« Les diverses méthodes pour le diagnostic sérologique « de la syphilis ne doivent être pratiquées que par des « travailleurs expérimentés, dans des laboratoires spé- « cialement organisés pour ces recherches ».

« Au reste, étant donné que l'appréciation décisive « de la valeur des méthodes sérologiques est fournie en « dernière analyse par la symptomatologie clinique, il « est spécialement recommandé « *que les laboratoires « qui s'occupent de ces recherches travaillent en liaison « étroite avec les services hospitaliers* ».

Elle a enfin clos son travail par l'importante suggestion qu'on va lire :

« Il est particulièrement désirable, en vue d'assurer « des lectures strictement comparables, que les travail- « leurs usent à l'avenir de signes identiques. Les signes « ci-dessous employés à la Conférence de Copenhague, « sont recommandés :

++ = réaction fortement positive,
+ = réaction positive,
± = réaction douteuse,
— = réaction négative.

Décisions du Comité d'hygiène après la Conférence de Copenhague

Au cours de sa première session (11 au 21 février 1924), le Comité d'hygiène a adopté les Résolutions suivantes qui constituent un essai d'application pratique des travaux de la conférence :

« Le Comité émet le vœu que le directeur médical, « en transmettant le rapport de la Conférence aux diffé- « rentes administrations sanitaires nationales, attire « leur attention :

« 1° Sur les conclusions suivantes : « Les diverses « méthodes pour le diagnostic sérologique de la syphi- « lis ne doivent être pratiquées que par des travailleurs « expérimentés et dans des laboratoires spécialement « organisés pour ces recherches ; il est spécialement re- « commandé que ceux-ci travaillent en liaison étroite « avec les services hospitaliers »

« 2° Sur la nécessité de la concentration et de la « gratuité des examens du sang des syphilitiques dans « des laboratoires spéciaux, ainsi que d'une garantie « technique offerte par ces laboratoires aux organisa- « tions sanitaires d'Etat .».

Au cours de ses sessions de septembre 1924 et avril 1925, le Comité d'hygiène eut la satisfaction d'enregistrer les réponses affirmatives de vingt-quatre nations. La plupart des administrations sanitaires avaient de plus accepté d'adopter les notations de l'Organisation d'hygiène.

CHAPITRE V

DEUXIÈME CONFÉRENCE DE LABORATOIRE SUR LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

Depuis la première conférence de laboratoire, plusieurs des méthodes employées pour le séro-diagnostic de la syphilis ont été perfectionnées ; de nouvelles méthodes ont été élaborées, notamment parmi les réactions de floculation. Aussi le Comité d'Hygiène de la Société des Nations, au cours de sa onzième session, tenue en octobre 1927, a-t-il décidé la convocation d'une nouvelle conférence, destinée à mettre à jour cette question.

La deuxième conférence de laboratoire s'est réunie comme la précédente à Copenhague, à l'Institut sérothérapique de l'Etat danois, faisant fonction de Laboratoire central de l'Organisation d'Hygiène. Elle a duré quinze jours, du 21 mai au 4 juin. Présidée par le Professeur Madsen, elle a réuni, tant comme participants que comme experts, les représentants de 19 nations[1]. La France était représentée par le Docteur Debains, le Docteur Demanche et le Docteur Vernes. Au cours de ses travaux, 944 sérums ont été examinés. On voit que par son organisation, le nombre des pays représentés

1. Les nations suivantes étaient représentées : Allemagne, Autriche, Danemark, Etats Malais fédérés, Etats-Unis d'Amérique, France, Grande-Bretagne, Inde, Italie, Japon, Pologne, Royaume des Serbes, Croates et Slovènes, Suède, Turquie, U.R.S.S., Uruguay.

et la qualité des participants, la deuxième conférence de laboratoire a bien mérité l'épithète d'« Assises de la sérologie » que lui donné le Docteur Demanche.

La méthode de travail a été différente de celle qui avait été suivie en 1923. Tandis que, lors de la première conférence, chaque participant employait à la fois plusieurs méthodes, chacun cette fois fut invité à en expérimenter une seule, la sienne de préférence ou tout au moins celle dont il avait la plus parfaite connaissance. C'est ainsi que, parmi les réactions de floculation, cinq ont été pratiquées par leurs auteurs mêmes. Une description détaillée de ces techniques figure à l'annexe 2 du rapport de la conférence ; nous en donnerons tout à l'heure un court résumé.

Ces méthodes étaient les suivantes :

A. — *Réaction de Bordet-Wassermann* (RBW), et ses modifications :

1. — R.BW., technique de Harrison-Wyler, effectuée par le Docteur Wyler.
2. — R.BW., décrite par le Professeur de Blasi, effectuée par lui-même.
3. — R.BW., décrite par Calmette et Massol, appliquée aux sérums frais par le Professeur Debains et effectuée par lui-même.
4. — R.BW., méthode synoptique de Jacobsthal effectuée par lui-même.
5. — R.BW., technique de l'Institut Robert Koch, de Berlin, effectuée par le Professeur Otto et le Docteur Blumenthal.
6. — R.BW., méthode originale, effectuée par le Docteur Pavlovitch.
7. — R.BW., décrite par Mac Intosh et Fildes, effectuée par le Docteur Sierakowski.

B. — *Epreuves de floculation* :

1. — Réaction de Kahn, effectuée en double par le Professeur Kahn et le Docteur Boas, de Copenhague.
2. — Réaction d'opacification de Meinicke (Meinickes-Trübungsreaktion ou MTR.) effectuée par le Docteur Meinicke.
3. — Réaction de conglomération de Müller (MBR.) effectuée par le Professeur Müller.
4. — Réaction de Murata, effectuée par le Professeur Nagayo et le Docteur Nobechi.
5. — Réaction de Sachs-Georgi au citochol, effectuée par le Docteur Witebski.
6. — Réaction de Sachs-Georgi au lentochol, effectuée par le Docteur Witebski.
7. — Réaction Sigma, de Dreyer et Ward, modifiée par l'Institut sérologique de l'Etat danois, effectuée par le Docteur Norél.
8. — Réaction syphilimétrique de Vernes, effectuée par M. Bricq.

Soit en tout seize participants effectuant quinze réactions différentes.

ORGANISATION DU TRAVAIL. — La plupart des échantillons de sérum et de liquide céphalo-rachidien, fournis par divers hôpitaux ou dispensaires de Copenhague, ont été distribués frais aux expérimentateurs. Les autres (373 sérums sur 944, et 78 liquides céphalo-rachidiens sur 122) ont été envoyés de Berlin, Hambourg, Londres, Vienne et Paris. Expédiés par avion et conservés dans la glace, ils n'ont pu être examinés que dans un délai de trois à neuf jours après leur prélèvement.

Tous ces échantillons ont été fractionnés en autant de portions que d'expérimentateurs, puis distribués sans aucune indication d'origine ou de diagnostic. Les notes cliniques correspondantes n'ont été rendues publi-

ques qu'après la fin des épreuves de laboratoire et le dépôt des rapports de tous les participants.

Dans tous les cas où une divergence a été observée entre le diagnostic clinique et le résultat des épreuves sérologiques, un examen approfondi a été pratiqué après la conférence, et l'on a, dans la mesure du possible, prélevé un nouvel échantillon de sang.

Ainsi les travaux ont été entourés de toute la sécurité désirable, et c'est grâce à son organisation très sûre que la conférence a pu aboutir aux magnifiques résultats que nous allons maintenant étudier.

Première partie
Sérums sanguins

Ils sont au nombre de 944, dont 571 prélevés sur place, à Copenhague. Un examen clinique approfondi en avait précédé l'envoi. Ces sérums, provenant de sujets de toutes sortes, syphilitiques ou non, ont été répartis en trois groupes :

a. — 502 sérums provenant de cas certains de syphilis à tous les stades, traités ou non, et diagnostiqués cliniquement. Ces sérums étaient destinés à éprouver la *sensibilité* des réactions proposées.

b. — 435 sérums provenant de sujets ne présentant aucun symptôme clinique de syphilis, mais atteints cependant de maladies diverses, particulièrement d'affections créant un choc humoral et susceptibles de ce fait de causer une perturbation dans les réactions sérologiques : (tuberculose, cancer, etc.).

Note : en ce qui concerne les réactions de Vernes et de Norel, les résultats ont été interprétés comme suit :

Réaction de Vernes	Réaction Sigma (lecture après 22 heures)
+ = plus de 5 unités photométriques	+ = plus de 1,4 unité Sigma
± = de 1 à 5 » »	± = de 1 à 1,4 » »
— = moins de 1 »	— = moins de 1 » »

Ces sérums, destinés à éprouver la *spécificité* des réactions proposées, ont été groupés sous le nom de « Cas de contrôle ».

c. — Enfin, la conférence a cru devoir classer à part 7 sérums provenant de cas où les antécédents du malade n'indiquaient pas nettement que celui-ci fut syphilitique, mais dans lesquels il existait néanmoins certains indices de syphilis. Dans quatre d'entre eux (un cas de chancre mou et trois cas de manifestations tuberculeuses diverses) les épreuves sérologiques ont été à peu près unanimement positives ; dans les trois autres, les résultats ont été très partagés. Ces sept sérums figurent dans le rapport de la Conférence sous une rubrique spéciale et on leur a donné le nom de « *Cas douteux* ». Leur intérêt étant minime nous ne nous en occuperons pas.

Les Tableaux V et VI donnent les résultats globaux des travaux de la conférence, tels qu'ils résultent de l'examen des rapports des expérimentateurs. Le Tableau V se rapporte aux cas syphilitiques, le Tableau VI aux cas non syphilitiques ou cas de contrôle. On y trouvera, au regard de chaque épreuve, le nom de l'exécutant, le nombre de sérums examinés et le nombre de réactions positives, douteuses ou négatives.

Pour des raisons diverses, certains exécutants n'ont pu examiner tous les sérums distribués ; il s'ensuit que les résultats bruts ne sont pas directement comparables. Aussi la conférence a-t-elle adopté le principe suivant : les résultats obtenus par les participants (11) qui ont analysé la totalité des sérums ont été comparés directement et groupés dans un même tableau ; les résultats de ceux (6) qui n'ont examiné qu'un nombre limité d'échantillons sont ensuite comparés séparément avec les résultats correspondants, obtenus par le groupe principal sur les *mêmes sérums*. La Conférence a ainsi établi une série de six tableaux permettant une comparaison très sûre, mais qui sont d'une lecture difficile.

Méthode:	Effectuée par:	N.	+	±	-	% +	% ±	% -	N.	+	±	-	% +	% ±	% -
B - W	Harrison-Wyler	502	210	78	214	41	15,5	43,5	435	-	12	423	0	2,7	97,3
"	Jacobsthal	502	265	65	172	52,8	12,9	34,3	434	29	36	369	6,5	8,2	85,3
"	Otto-Blumenthal	501	260	65	176	51,8	12,9	35,3	435	24	40	371	5,6	9,1	85,3
"	Pavlovitch	501	220	56	225	43,9	11,1	45	434	6	25	403	1,5	5,7	92,8
"	Sierakowski	502	195	57	250	38,8	11,3	49,9	435	0	13	422	0	2,9	97,1
"	De Blasi	461	130	72	259	28,1	15,6	56,1	397	13	34	350	3,2	8,6	88,2
"	Debains	311	167	9	135	53,6	2,8	43,6	244	26	4	213	10,6	1,6	87,8
"															
Kahn	Boas	502	294	27	181	58,5	5,6	35,9	435	3	6	426	0,6	1,3	98,1
"	Kahn	499	305	33	161	61,1	6,6	32,3	434	0	5	429	0	1,2	98,8
M T R	Meinicke	502	246	38	218	49	7,5	43,5	435	9	13	413	2,2	2,9	94,9
M B R	Muller	499	317	45	137	63,5	9	27,5	432	1	10	421	0,2	2,4	97,4
Sigma R.	Nordl	502	257	76	169	51,2	15,1	33,7	434	6	35	393	1,9	8	90,1
Murata	Nagayo-Nobechi	477	255	67	155	53,4	14	32,6	410	2	36	372	0,5	8,8	90,7
SG(lente.)	Sachs-Witebski	484	208	23	253	42,9	4,7	47,6	431	0	1	430	0	0,2	99,8
SG(cito.)	"	483	254	21	209	52,6	4,1	43,3	426	0	1	425	0	0,2	99,8
Vernes	Vernes-Bricq	434	174	62	198	40	14,3	45,7	354	2	36	316	0,5	10,2	89,3

Pour la commodité de l'analyse, nous les avons condensés et annexés à nos Tableaux V et VI. Nous y avons ajouté trois colonnes donnant pour chaque méthode le pourcentage des réactions positives, douteuses ou négatives, et que la Conférence avait volontairement omis, n'ayant pas voulu, même indirectement, recommander une méthode déterminée :

« Il convient de faire observer qu'en appréciant les « résultats obtenus, la Conférence n'a pas considéré « qu'il lui incombait de recommander une méthode déter- « minée. Le choix d'une méthode devrait, en effet, dépen- « dre de diverses considérations, notamment de sa sensi- « bilité et de sa spécificité, ainsi que des conditions « locales, du temps dont on dispose, des frais qu'elle « entraîne ... » (Rapport de la conférence).

Ceci dit, nous allons examiner en détail les résultats des épreuves de laboratoire[1].

I. — CAS SYPHILITIQUES

Ces sérums, au nombre de 502, se décomposent comme suit :

	Cas traités	Cas non traités	Total
Syphilis I	14	6	20
— II	12	12	24
— III	50	12	62
— latente	259	42	301
congénitale ..	7	3	10
Tabès dorsalis	25	5	30
Démentia paralytica ..	45	10	55
	112	90	502

Le Tableau V nous donne les résultats obtenus sur leur ensemble. De son étude il résulte :

a. — Que les méthodes de floculation se sont montrées supérieures aux réactions de déviation du complément.

1. Dans nos tableaux, ainsi que dans le corps du texte, nous avons en général désigné chaque réaction par le nom de l'exécutant, et non par celui de son auteur. Il est vrai que dans nombre de cas l'un et l'autre se confondent.

Ce sont, en particulier les réactions de Müller (63 %) et de Kahn (61 %) qui ont donné les meilleurs résultats.

b. — Que parmi les méthodes dérivées du Bordet-Wassermann ce sont celles utilisées par Debains (53 %) et Otto-Blumenthal (51,8 %) qui se sont montrées les meilleures.

c. — Enfin que toutes ces réactions ne doivent être pratiquées que par des sérologistes expérimentés, en raison du fort coefficient personnel qui joue dans leur mise en œuvre et dans l'interprétation des résultats.

Il est en effet curieux de constater que la réaction de Kahn donna 61,1 % de résultats positifs entre les mains de son auteur, et 58,5 % seulement entre les mains du Docteur Boas (de l'Institut sérothérapique de l'Etat danois).

Aussi la conférence a-t-elle recommandé de ne confier le séro-diagnostic qu'à des spécialistes éprouvés.

RESULTATS DETAILLES (CAS SYPHILITIQUES)

On sait que la sensiblité d'une réaction varie avec la période évolutive de la syphilis : telle réaction, par exemple apparaît un peu plus tôt que les autres à la période du chancre ; telle autre persiste plus longtemps aux périodes tardives de la maladie ; telle autre enfin résiste mieux au traitement et se montre plus difficile à négativer par la thérapeutique. Avantage inestimable, certes, et l'on peut dire que la réaction qui se montrera la plus difficile à négativer est celle qui rendra le plus de services dans l'étude de la maladie et la conduite de la thérapeutique. Aussi avons-nous cru devoir établir les Tableaux VII et VIII, afin de permettre la comparaison des réactions sous cet angle. On y trouvera, en face du nom de chaque expérimentateur, le nombre des réactions effectuées, ainsi que le nombre de résultats positifs et douteux obtenus par lui. Enfin, dans la dernière colonne, on trouvera le pourcentage de réactions positives.

	Syph. I			Syph. II			Syph. III			Syph. latens			Syph. cong.			Tabes			Dem. paral.			%
	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	+
Harrison-Wyler	6	4	-	I2	6	2	I2	7	I	42	30	5	3	I	2	5	-	-	IO	7	3	6I,I
Jacobsthal	6	4	2	I2	7	I	I2	7	2	42	34	2	3	2	-	5	I	2	IO	9	I	7I,I
Otto-Blumenthal	6	4	-	I2	7	-	I2	7	2	42	34	3	3	2	-	5	-	2	IO	9	I	70
Pavlovitch	6	4	-	I2	7	2	II	5	2	42	32	3	3	I	-	5	-	2	IO	7	2	62,9
Sierakowwski	6	3	I	I2	7	-	I2	6	2	42	32	I	3	-	2	5	I	-	IO	8	-	63,3
De Blasi	4	I	I	I2	6	-	IO	5	I	42	22	3	3	I	I	5	-	I	IO	7	-	48,8
Debains	I	I	-	I2	9	-	8	6	I	27	25	I	3	I	-	4	I	-	6	6	-	78,7
Boas	6	6	-	I2	9	-	I2	IO	-	42	36	I	3	2	-	5	2	I	IO	7	-	78,8
Kahn	6	3	I	I2	8	I	I2	IO	I	4I	34	2	3	I	-	5	4	-	IO	9	I	77,5
Meinicke	6	4	-	I2	7	-	I2	9	-	4I	33	I	3	I	I	5	-	I	IO	9	-	70,8
Muller	6	4	I	I2	9	-	II	IO	-	42	36	I	3	I	I	5	2	2	IO	9	-	80
Nerel	6	4	I	I2	8	2	I2	7	2	42	33	4	3	I	I	5	-	2	IO	8	2	67,7
Nagayo-Nebechi	6	2	2	I2	7	2	I2	8	2	4I	32	3	3	I	-	5	-	-	IO	9	-	66,2
Sachs (lentochol)	5	4	-	I2	7	-	I2	5	I	40	30	3	3	I	I	5	-	-	IO	8	I	63,2
Sachs (citochol)	6	3	-	I2	8	-	IO	6	-	42	32	I	3	I	I	5	-	-	IO	9	-	67
Vernes	4	3	I	I2	6	3	9	5	2	39	29	2	2	I	-	5	-	2	6	4	-	62,3

	Syph. I			Syph. II			Syph. III			Syph. latens			Syph. cong.			Tabes			Dem. paral.			%
	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	N.	+	±	+
Harrisen-Wyler	I4	3	I	I2	3	3	50	2I	II	260	78	34	7	4	I	25	9	9	45	28	7	35,3
Jacobsthal	I4	5	-	I2	6	3	50	27	6	260	I08	36	7	5	-	25	I5	3	45	32	6	47,9
Otto-Blumenthal	I4	4	2	I2	5	-	50	25	7	259	II0	4I	7	5	I	25	I3	3	45	29	6	46,3
Pavlovitch	I4	4	I	I2	7	2	50	25	8	260	82	24	7	5	-	25	I2	3	45	27	9	39,2
Sierakowski	I4	3	-	I2	4	2	50	I9	6	260	77	25	7	4	I	25	8	4	45	24	7	33,6
De Blasi	I4	3	I	II	I	6	43	I6	4	237	44	43	5	I	-	22	4	2	45	I8	7	23
Debains	9	3	-	9	5	-	34	I3	I	I59	7I	4	3	2	-	I5	6	I	27	I5	I	44,9
Boas	I4	3	2	I2	8	-	50	35	5	260	II9	I2	7	6	I	25	I9	I	45	29	4	53
Kahn	I4	5	I	I2	8	I	50	33	5	260	I23	I5	7	5	2	25	23	-	43	34	5	56,2
Meinicke	I4	4	-	I2	3	3	50	25	9	260	I0I	I7	7	6	-	25	I5	I	45	23	7	42,8
Muller	I4	6	3	I2	8	I	50	36	4	260	I27	24	7	6	I	25	23	I	44	36	3	58,7
Norel	I4	5	I	I2	5	4	50	33	6	260	I0I	39	7	3	4	25	I5	4	45	28	6	46
Nagayo-Nobechi	I4	3	5	I2	7	2	50	3I	6	259	I09	29	7	4	3	25	I5	5	4I	30	4	48,7
Sachs (lentochol)	I4	I	I	I2	4	3	50	24	I	254	9I	9	7	4	-	24	I2	3	45	20	2	39,2
Sachs (citochol)	I4	3	-	I2	7	I	49	27	4	247	I00	I3	7	6	-	24	I6	3	44	3I	I	47,8
Vernes . .	I2	3	I	I2	5	2	43	20	5	230	62	40	6	3	I	22	I3	3	42	I7	5	33,5

% + = pourcentage de résultats positifs

De l'examen de ces deux tableaux il résulte :

a. Que certaines réactions se sont montrées plus sensibles que les autres à certaines périodes de la syphilis. C'est ainsi que, si les méthodes de Kahn et de Müller ont donné presque partout le plus grand nombre de résultats positifs, celle de Debains s'est montrée plus sensible dans les cas de syphilis latente non traitée.

Parmi les réactions de fixation du complément, celles de Jacobsthal (méthode synoptique à froid) et de Debains (méthode de Calmette-Massol appliquée aux sérums frais) arrivent en tête ; cependant, le Wassermann pratiqué par Otto et Blumenthal s'est montré particulièrement sensible dans la syphilis congénitale et la syphilis latente.

Remarquons que ces considérations n'ont pas une valeur absolue, car nous n'avons envisagé que la sensibilité des réactions, sans tenir compte de leur spécificité. C'est pourquoi, si l'on veut arriver à une conclusion pratique, on ne devra utiliser les Tableaux VII et VIII qu'en ayant sous les yeux le Tableau VI qui donne la limite de spécificité des méthodes.

b. Il résulte également que la mise en œuvre d'un traitement antisyphilitique agit sur le résultat des séroréactions. C'est un fait bien connu depuis longtemps, et les expressions « négativer un Wassermann », « Wassermann négativé » sont passées aujourd'hui dans la langue courante du clinicien. Il n'est cependant pas sans intérêt d'examiner les modalités de ce phénomène, ses variations et ses limites.

Si l'on compare, dans les Tableaux VII et VIII, les colonnes de pourcentage de positivité, on constate dans les cas traités une chute notable de ce pourcentage. On trouvera tous les renseignements nécessaires sur ce sujet dans l'énumération ci-dessous :

TABLEAU IX

Colonne 1 *Pourcentage des réactions positives sur le total des cas syphilitiques* (Tableau V).

— **2** *Pourcentage des réactions positives dans les cas non traités* (Tableau VII).

— **3** *Pourcentage des réactions positives dans les cas traités* (Tableau VIII).

— **4** *Abattement subi par le pourcentage de positivité du fait de la thérapeutique* (col. 2 — col. 3).

	col. 1	col. 2	col. 3	col. 4
Harrison-Wyler	41	61,1	35,3	25,8
Jacobsthal	52,8	71,1	47,9	23,2
Otto-Blumenthal	51,8	70	46,3	23,7
Pavlovitch	43,9	62,9	39,2	23,7
Sierakowski	38,8	63,3	33,6	29,7
De Blasi	28,1	48,8	23	25,8
Debains	53	78,7	44,9	33,8
Boas	58,5	78,8	53	25,8
Kahn	61,1	77,5	56,2	21,3
Meinicke	49	70,8	42,8	28
Müller	63,5	80	58,7	21,3
Norél	51,2	67,7	46	21,7
Nagayo	51,1	66,2	48,7	17,5
Sachs-lentochol	41,9	63,2	39,2	24
Sachs-citochol	51	67	47,8	20,8
Vernes	38,4	62,3	33,5	28,8

On voit que l'abattement est à peu près semblable pour toutes les réactions et gravite en moyenne autour de 23-24 % (col. 4). Les méthodes ayant subi le plus faible abattement et qui sembleraient devoir être les plus résistantes à la thérapeutique, sont celles de Nagayo, Norél, Müller, Kahn, Jacobsthal.

Les réactions d'Otto-Blumenthal et de Harrison-Wyler subissent respectivement un abattement de 24 à 26 % qui sont des chiffres moyens.

Comme corollaire de ce phénomène, on voit que la sensibilité des réactions s'élève de façon notable dans les cas de syphilis non traitée. La réaction de Müller, par exemple, qui donne dans l'ensemble des cas syphilitiques 63 % de réactions positives, s'élève à 80 % si l'on ne considère que les cas non traités. La réaction de Kahn passe de 61,1 à 77,5 % et le Wassermann d'Otto-Blumenthal de 51,8 à 70 %. Résultats d'une importance capitale, et dont

la constatation nous permet de clore ce chapitre sur une note réconfortante puisqu'on voit qu'en clinique, tout au moins lorsqu'il s'agit de dépistage de la syphilis où l'on ne se trouve en présence que de cas non traités, 20% seulement des malades peuvent passer au travers du crible du séro-diagnostic.

Proportion encore importante, certes, mais dont on mesurera la vraie valeur si l'on jette un instant les yeux en arrière, et si, se rappelant les premières expériences de Wassermann, de Jacobsthal, de Bruck et d'Hidaka, on mesure l'énorme étendue de terrain parcouru et le grand pas fait en avant dans la lutte antisyphilitique.

II. — CAS DE CONTROLE

Les sérums, au nombre de 435, ont été prélevés chez des malades présentant des affections très diverses (actinomycose, angine de Vincent, Basedow, blennorragie, démence précoce, eczéma, éclampsie, encéphalite épidémique, herpès, hémiplégie, ictère, lupus, malaria, psoriasis, scarlatine, etc.). On trouve en particulier :

Tuberculose	64 cas
Tumeurs malignes	28 cas
Grossesse	79 cas

L'expérience a montré que certains d'entre eux pouvaient donner des réactions positives soit avec presque toutes les méthodes, soit avec un petit nombre d'entre elles. Dans ce cas les résultats positifs isolés obtenus par certaines méthodes ont été considérés comme donnés à tort et qualifiés de « résultats non spécifiques ».

Le Tableau VI nous donne les résultats obtenus par les expérimentateurs dans les cas de contrôle. De l'examen de ce tableau, il résulte :

a. — Que les réactions de floculation ont été nettement plus spécifiques que les réactions de déviation du complé-

ment. Les pourcentages de non spécificité, c'est-à-dire de résultats positifs sans syphilis, ont été de :

0 % pour les méthodes de Kahn et Sachs-Georgi (au lentochol et au citochol) ;

0,2 % pour la réaction de Mlüler ;

0,5 % pour la réaction de Vernes.

b. — Que seulement deux réactions de déviation du complément ont atteint un résultat comparable : celles de Harrison-Wyler et de Sierakowski (méthode de Mac-Intosch et Fildes) avec un pourcentage de 0. Le Wasserman exécuté par Otto-Blumenthal atteint 5,1 % ; le pourcentage le plus élevé est atteint par la réaction pratiquée par Debains avec 10,6 %, tandis que les réactions de floculation atteignent au maximum 2,2 % seulement (réaction de Meinicke, MTR.).

Nous allons maintenant passer en revue les différent sérums ayant donné des réactions non spécifiques et voir s'il y a des conclusions particulières à en tirer.

ANALYSE DES RESULTATS NON SPECIFIQUES

Remarquons d'abord que, sur 435 cas de contrôle, 98 ont donné un résultat positif avec plusieurs ou seulement une des réactions employées. Pour la plupart, d'ailleurs, ces sérums n'ont donné de réaction positive qu'avec une ou deux méthodes ; aucun d'entre eux n'a donné de résultat positif total, intéressant l'ensemble des réactions. Il semble donc que ces résultats positifs partiels soient uniquement dus à des imperfections des réactions proposées, plus ou moins sensibles sans doute à quelques particularités physiologiques plutôt que morbides des sérums. Il ne nous a pas semblé en effet, en serrant de près les résultats de l'expérience, que des affections particulières, parmi celles qui figurent dans les cas de contrôle, aient pu fausser spécifiquement les

résultats. Nous relevons, il est vrai, parmi les sérums ayant provoqué des réactions non spécifiques, quelques cas de lupus, malaria, psoriasis, pneumonie, eczéma, mais en nombre si restreint qu'ils ne dépassent pas la proportion normale.

Nous relevons également :

Tuberculose	8	positifs sur	64	cas soit	12 %
Grossesse	16	—	79	—	20 %
Tumeurs malignes	2	—	28	—	7 %
Blennorragie	16	—	98	—	16 %
Démence précoce	9	—	22	—	41 %

Or la proportion normale de non spécificité est de 1/5 environ (98 sérums ayant donné des résultats non spécifiques sur 435 cas de contrôle = 22 %).

On voit qu'en définitive aucune des affections étudiées ne dépasse ce pourcentage, sauf toutefois la *démence précoce* qui donne presque moitié de résultats non spécifiques.

Deuxième partie
Liquides céphalo-rachidiens

La conférence n'a pu examiner que 122 liquides, dont 44 seulement avaient été fournis par les hôpitaux et dispensaires de Copenhague ; il s'ensuit qu'un grand nombre d'entre eux sont arrivés avariés et que dans beaucoup de cas, les expérimentateurs n'ont pu appliquer leur méthode. D'autre part, en raison de la faible quantité de liquide prélevée, seules 9 réactions ont pu être pratiquées : celles de Harrison-Wyler, Jacobsthal, Otto-Blumenthal, Kahn, Meinicke, Müller, Sachs, Norél et Vernes.

Ces 122 liquides se répartissent comme suit :

— Syphilis III 4
— Syphilis latente 20
— Tabès 12
— *Dementia paralytica* 55

Soit 91 cas de syphilis dont 71 traités.

Cas de contrôle 31.

Il y avait donc là un champ d'investigation limité, mais tout de même fort intéressant. Malheureusement la plupart des réactions n'ayant pu être appliquées que dans un nombre trop restreint de cas, la Conférence a du renoncer à tirer des conclusions valables des rapports des expérimentateurs, et cette deuxième partie du travai de laboratoire a abouti à un échec. Cependant grâce aux épreuves comparatives sur les liquides céphalo-rachidiens entreprises à Londres après la clôture de la Conférence et sous ses auspices, épreuves que nous étudierons plus loin, l'Organisation d'Hygiène a pu jouer là aussi son rôle d'information et de rationalisation scientifiques.

Conclusion

Nous avons terminé l'étude de la deuxième conférence de Copenhague et nous avons pu remarquer :

a) Que la réaction de Hecht, qui s'était pourtant montrée la plus sensible lors de la première conférence, n'a pas été représentée cette fois. La seule méthode utilisant des sérums frais a été celle de Debains, dérivée de la technique de Calmette et Massol.

b) Que sont apparues plusieurs méthodes nouvelles, basées sur l'hyperfloculabilité des sérums syphilitiques : celles de Kahn, Müller, Murata et Sachs (méthode rapide au citochol).

c) Que la méthode syphilimétrique de Vernes a été appliquée pour la première fois dans une étude comparative officielle.

En ce qui concerne la comparaison des réactions entre elles, on trouvera les éléments nécessaires dans le tableau suivant :

TABLEAU X

	Sensibilité	Réactions non spécifiques
	%	%
Debains	53	10, 6
Jacobsthal	52, 8	6, 5
Otto-Blumenthal ...	51, 8	5, 1
Pavlovitch	43, 9	1, 3
Harrison-Wyler ...	41	0
Sierakowski	38, 8	0
de Blasi	28, 1	3, 2
Müller	63, 5	0, 2
Kahn	61, 1	0
Norél	51, 2	1, 9
Nagayo	51, 1	0, 4
Sachs (citochol)	51	0
Meinicke	49	2
Sachs (lentochol) ...	41, 9	0
Vernes	38, 4	0, 5

En examinant ce tableau, on fait les remarques suivantes :

a. — Contrairement à ce qui s'était produit en 1923, ce sont cette fois les *méthodes de floculation qui ont conquis la première place,* tant au point de vue de la sensibilité que de la spécificité.

Les pourcentages correspondants varient en effet entre les limites suivantes :

— Floculation 63,5—38,4% 0—2%

— Déviation du complément 53—28,1% 0—10,6%

Parmi elles, les réactions de *Müller* et de *Kahn* ont montré une indiscutable supériorité à ce double point de vue

Müller	63,5%	0,2%
Kahn	61,1%	0 %

b. — Les réactions appliquées par Norél, Murata et Sachs (citochol) se sont montrées presque aussi sensibles que les meilleures méthodes de fixation du complément, tout en demeurant bien plus spécifiques :

Sigma	51,2%	1,9%
Murata	51,1%	0,4%
Sachs (citochol)	51 %	0 %
Debains	53 %	10,6%
Jacobsthal	52,8%	6,5%
Otto-Blumenthal	51,8%	5,1%

c. — La réaction ancienne de Sachs-Georgi, au lentochol, s'est montrée aussi sensible que la méthode de Harrison-Wyler, qui est la plus spécifique des dérivés du Wassermann :

Sachs (lentochol)	41,9%	0%
Harrison-Wyler	41 %	0%

d. — En ce qui concerne les deux réactions de Sachs-Georgi, on voit que la plus récente, dite au « citochol » s'est montrée bien plus sensible que l'ancienne, au « lentochol ». Il y a là un progrès dont les auteurs peuvent se féliciter. Elles se sont d'autre part, montrées toutes deux rigoureusement spécifiques :

Lentochol	41,9%	0%
Citochol	51 %	0%

e. — Si l'on considère les pourcentages de sensibilité et de spécificité des réactions de déviation du complément, on voit que leur gradation est parallèle, et que le nombre de réactions non spécifiques croit régulièrement avec la sensibilité des méthodes. D'où l'inconvénient de forcer leur sensibilité soit par l'emploi d'antigènes trop cholestérinés, soit par titrage serré du système hémolytique, soit par des artifices de fixation (Jacobsthal). Ce résultat ne peut en effet être atteint qu'aux dépens du facteur spécificité. A ce point de vue la méthode de

Harrison-Wyler donne des résultats fort intéressants et qui promettent déjà le succès qu'elle recueillera à la Conférence de Montévidéo en 1930.

En définitive la deuxième conférence de Copenhague nous a permis de faire un certain nombre de remarques d'un très grand intérêt. Outre que ses résultats ont été plus nets et plus précis que ceux des conférences précédentes, elle nous a fourni la possibilité de mieux comparer les diverses réactions et de choisir plus sûrement entre elles. Elle nous permet aussi maintenant d'élaborer trois principes qui éclaireront singulièrement notre action et faciliteront notre œuvre de médecins de la syphilis.

Le premier est que le *pourcentage de non spécificité des réactions est en général très faible*, et peut même être nul si l'on utilise exclusivement certaines d'entre elles. C'est-à-dire que la posivité d'un séro-diagnostic est chose presque absolue et que, sur un *Wassermann ou un Kahn positif*, ou mieux encore sur les deux, s'ils ont été employés ensemble, *on peut conclure presque formellement à la syphilis*.

Le second est que, malgré les perfectionnements apportés et les progrès réalisés, *ces mêmes séro-réactions restent encore d'une sensibilité imparfaite*. La meilleure, la réaction de Müller, ne donne que 63% de réactions positives, c'est-à-dire que 37% des cas resteront sérologiquement ignorés. Il est vrai, nous l'avons vu plus haut, que cette proportion tombe à 20% si l'on considère les cas de syphilis non traités, qui sont pratiquement la majorité parmi ceux qui se présentent au dépistage. Il y a aussi les réactions douteuses qui, si elles ne constituent pas une certitude, peuvent néanmoins prendre place dans un faisceau de probabilités et concourir à emporter l'opinion du clinicien. Il n'en reste pas moins que la question n'est pas du tout tranchée et que sur une *séro-*

réaction négative on ne peut pas conclure à l'absence de syphilis.

Enfin le troisième principe est que l'*on peut augmenter la sensibilité du diagnostic sérologique par l'emploi simultané de plusieurs méthodes*, ainsi que l'a recommandé la Conférence dans ses Résolutions. Certains sérums syphilitiques, en effet, donnent des réactions positives avec certaines méthodes, et des réactions négatives avec d'autres. C'est ainsi que, parmi les 502 sérums syphilitiques examinés par les 15 expérimentateurs, 114, soit 22%, ont donné uniquement des réactions douteuses ou négatives sans aucune réponse positive. Or la réaction de Müller, qui est pourtant la plus sensible, a donné pour les mêmes sérums 182 réponses douteuses ou négatives, soit 35%. On voit dans cet exemple, que l'emploi simultané de plusieurs réactions a suffi pour abaisser de 13% ce taux d'erreurs. Ajoutons qu'il y a toujours intérêt à pratiquer à la fois des réactions de floculation et de déviation du complément, certains sérums réagissant mieux aux unes qu'aux autres.

Voici terminée l'étude de la deuxième conférence de Copenhague. En raison de l'ampleur de son organisation et de l'importance des résultats obtenus, elle se devait de fixer dans un document officiel les conclusions de la pléïade de savants qu'elle avait réunis. C'est ce qu'elle a fait dans ses « Résolutions » que nous publierons plus loin *in extenso* en raison de l'importance qu'elles ont prise dans la syphiligraphie mondiale. Car, par leur netteté et la qualité des renseignements qu'on y trouve, elles ont bien mérité le nom de « Charte du sérologiste » que le Docteur Debains leur a si justement appliqué.

Résolutions de la Conférence de Copenhague

I

La Conférence,

Ayant pris en considération les résultats des épreuves de syphilis entreprises sur des sérums sanguins d'après les diverses méthodes :

Considère que parmi celles d'entre elles qui dépendent de changements directement visibles survenus dans les mélanges d'extraits et de sérums — désignés ci-après par l'expression : épreuves de floculation — certaines réactions ont été nouvellement décrites et d'autres ont été considérablement perfectionnées depuis la dernière conférence tenue en 1923 ;

Et estime que l'on peut reconnaître aux meilleures de ces épreuves une valeur égale à celle que possèdent les meilleures épreuves basées sur la fixation du complément (Bordet-Wassermann).

Elle désire, néanmoins, souligner que ces méthodes de floculation sont, nonobstant leur simplicité apparente, et tout comme celles de fixation du complément, excessivement sensibles aux moindres variations dans les conditions de l'épreuve et assujetties à des causes d'erreur tellement nombreuses en ce qui concerne tant l'exécution que la lecture et l'interprétation des résultats qu'elles ne doivent être placées qu'entre les mains de sérologistes ayant reçu une instruction spéciale.

II

La Conférence,

Etant d'avis que quelques épreuves sérologiques peuvent avoir l'avantage de posséder une sensibilité plus

grande, sans être absolument spécifiques, et *vice versa*, et que la concordance des résultats de deux ou plusieurs réactions possède une valeur diagnostique plus grande que le résultat d'une seule réaction :

Recommande que, pour assurer au clinicien des indications aussi sûres que possible, l'on emploie au moins deux méthodes sérodiagnostiques [1].

III

La Conférence,

Considérant la nécessité d'apporter des modifications constantes aux méthodes de sérodiagnostic en vue d'obtenir une spécificité aussi grande que possible :

Recommande que le sérologiste vérifie l'exactitude de ses résultats en les confrontant à intervalles réguliers et très rapprochés avec les données cliniques, en consultation avec le clinicien dont l'assistance, en fournissant des renseignements suffisants en ce qui concerne les commémoratifs de syphilis et les indications cliniques, est extrêmement précieuse pour l'interprétation des résultats.

IV

La Conférence,

Considérant que le but principal des réactions sérologiques de la syphilis est d'aider le clinicien à établir un

1. Les participants suivants : Dr de Blasi, Dr Debains, Dr Demanche, Dr Dold, Dr Harrison, Dr Hirschfeld, Dr Jacobsthal, Dr Kingsbury, Dr Meinicke, Dr Murckerji, Dr Müller, Dr Nagayo, Dr Otto, Dr Pavlovitch, Dr Sachs, Dr Scaltritti, Dr Zabolotny, considérant que : *a*) comme il y a lieu de s'y attendre en raison de considérations théoriques, certains sérums donnent une réaction avec la méthode Bordet-Wassermann, mais n'en donnent pas avec la méthode de floculation, et vice versa, et que les méthodes de Bordet-Wassermann et de floculation se complètent mutuellement ; *b*) la valeur d'une réaction de floculation faible ou ± est considérablement renforcée par une réaction positive de B.W. et vice versa, préfèreraient, pour le moment, qu'une des méthodes employées fut une réaction de Bordet-Wassermann.

diagnostic, à constater les progrès réalisés pendant le traitement et à vérifier la guérison.

Considérant en outre que les malades passent fréquemment d'un médecin traitant à un autre, le sérum d'un même malade étant examiné successivement dans des laboratoires différents :

Est d'avis qu'un système uniforme de notation des résultats d'épreuves sérologiques susceptibles d'une interprétation clinique à peu près analogue serait d'une grande utilité pour le clinicien, et propose les règles générales suivantes :

1. — Qu'une réaction négative soit désignée par le signe « — » ou par le mot « négatif ».

2. — Qu'une réaction atteignant au moins un degré de positivité que le sérologiste n'a obtenu, en général, qu'avec des sérums provenant de malades syphilitiques (ou atteints de quelques affections pathologiques bien définies) soit désignée par le signe « + » ou par le mot « positif ».

A cet égard, la Conférence recommande aux sérologistes que les conditions de leurs épreuves soient réglées de telle façon que seuls les sérums provenant de cas de syphilis donnent, en général, une réaction qui comporte la mention « + » ou « positif ».

3. — Qu'une réaction donnant un résultat qui n'est ni positif ni négatif aux termes de l'alinéa 2 ci-dessus, soit désignée par le signe « $\pm$ ».

En faisant ces recommandations, la Conférence tient à signaler qu'elles ne contiennent rien qui empêcherait le sérologiste d'ajouter à son rapport les observations supplémentaires ou explications qu'il croirait devoir formuler, par exemple : signes exprimant le degré de la réaction.

V

La Conférence tient à réitérer tout particulièrement :

1. — Qu'en dépit de la sensibilité accrue manifestée par les méthodes sérodiagnostiques à la présente conférence, les résultats sérologiques peuvent, nonobstant la présence d'une infection syphilitique, être négatifs dans certains cas.

2. — Qu'en l'absence de commémoratifs ou de manifestations syphilitiques, une réaction positive ne doit jamais, ne fut-ce que pour éliminer toute possibilité d'erreur, être acceptée avant que l'épreuve d'un autre échantillon au moins n'ait donné le même résultat.

3. — Que, sauf dans le cas de quelques conditions pathologiques bien définies, la syphilis est indiquée avec un degré de probabilité qui approche de très près la certitude, lorsque les résultats de plusieurs épreuves, exécutées d'après des méthodes différentes, sont positifs.

La Conférence suggère que l'essentiel de ce qui est dit aux alinéas 1 à 3 pourrait utilement être reproduit au *verso* de formulaires employés par les sérologistes pour les rapports qu'ils fournissent aux cliniciens sur les épreuves diagnostiques de syphilis.

VI

La Conférence,

Considérant l'importance spéciale du séro-diagnostic pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la syphilis :

Tient à exprimer l'avis que des malentendus considérables seraient évités et que la valeur des rapports sur les épreuves sérologiques serait grandement accrue si les cliniciens étudiaient les indications diagnostiques et thérapeutiques qui résultent de ces rapports d'une manière approfondie.

VII

La Conférence,

Estimant que le travail en commun et les discussions entre les participants ont contribué dans une large mesure à une connaissance plus approfondie et à une meilleure compréhension du sujet ;

Consciente, toutefois de ce que les méthodes sérodiagnostiques de la syphilis font des progrès constants et que les méthodes dont il s'agit sont d'une importance capitale pour l'hygiène publique et pour combattre un fléau social ;

Estimerait hautement désirable que l'organisation d'hygiène de la Société des Nations gardât cette question sur son programme et provoquât des comparaisons de ce genre à l'avenir.

VIII

La Conférence,

Considérant que la valeur de ses travaux réside tout particulièrement dans le fait que les auteurs ont eux-mêmes eu la possibilité de comparer, sur la base d'un même matériel d'épreuves, les résultats de leurs propres méthodes avec ceux des autres, et envisageant la possibilité d'aboutir ultérieurement à une uniformisation du sérodiagnostic de la syphilis :

Estime désirable qu'afin de continuer les travaux de la Conférence, l'Institut sérologique de l'Etat danois, faisant fonction de Laboratoire Central de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations ;

Entreprenne la distribution d'une série d'échantillons de sérum aux fins d'épreuves comparatives dans les différents laboratoires.

Procède lui-même, sur demande, à des épreuves sur tous autres échantillons de sérum qui lui parviendraient,

ou les distribue aux fins d'épreuves comparatives de vérification, et assure, de la même manière, l'organisation d'un échange d'extraits, posant ainsi les bases d'une coordination du travail qui pourrait être développée par la suite.

Observations présentées par le Docteur A. Vernes

Après avoir insisté sur la nécessité d'un lien étroit entre la sérologie et la clinique, et le besoin pour le sérologiste de s'appuyer sur la base solide d'une bonne observation médicale, le Docteur Vernes présente un certain nombre d'observations au sujet de sa méthode et exprime quelques idées personnelles sur l'évolution de la syphilis. Nous reproduisons ci-dessous le texte propre du Docteur Vernes, en raison de l'importance que nous paraissent prendre ces remarques, tant au point de vue de la réaction de Vernes elle-même qu'au point de vue des idées générales qu'elles expriment :

« C'est une observation clinique soutenue qui nous a « conduit, il y a près de vingt ans, à ces conclusions « fondamentales que la sérologie se condamnerait à « n'être qu'une science rudimentaire si elle n'apportait « que des « + » et des « — » ,alors qu'en clinique et dans « toutes les autres sciences de laboratoire on observe « et on note des *mouvements*.

« C'est en suivant longtemps l'étude graphique de ces « mouvements dans le sang et dans le liquide de ponction « lombaire des mêmes sujets, toujours cliniquement « observés, que nous sommes parvenus, par perfection- « nements successifs, à enregistrer ces mouvements, « par une mesure de 0 à 150 et au-dessus, en éliminant « toute influence personnelle de l'opérateur.

« Or, on nous a demandé à la Conférence, afin de

« pouvoir comparer nos résultats aux autres, de les « exprimer par les symboles +, ±, — que nous croyions bien, en ce qui nous concerne, avoir enterrés à jamais « quand nous avons, en 1910, construit notre première « échelle.

« Après réflexion, nous y avons consenti, estimant sans « inconvénient cette concession passagère.

« D'abord, on ne sourit plus aujourd'hui comme à la « lointaine époque où je commençais à démontrer : « qu'une sérologie précise éclaire le traitement de la « syphilis » et où, à l'étranger, deux auteurs : Boas et « Blaschko, étaient peut-être seuls à partager cette idée « avec moi. Et puis, il n'était pas inutile que ceux qui « voient encore par : —, ±, + et même ++ et encore « des multiples de +, puissent se rendre compte qu'un « procédé de mesure, mécaniquement réglé pour éclairer « le traitement, éclaire aussi le diagnostic.

« Il faut tenir compte que beaucoup de sérums « n'étaient pas dans un état de conservation suffisant pour notre réaction.

« En effet, l'altération par vieillissement peut faire « apparaître une légère floculation pour les sérums non « syphilitiques et peut diminuer sensiblement la floculation pour les sujets syphilitiques. Nombre de résultats portés sur les tableaux doivent être écartés de ce « fait, puisqu'il va de soi que les comparaisons doivent « porter sur les modifications du sérum qui sont le fait « de la syphilis et non pas sur ce qui revient aux altérations cadavériques.

« Notre méthode de mesure vise tout particulièrement « le contrôle du traitement, ce qui lui donne, par voie de « conséquence, une grande finesse pour le diagnostic, « mais à condition, je le répète, que les sérums soient « dans l'état de conservation que nous exigeons à Paris, « c'est-à-dire qu'ils soient fraîchement prélevés ou n'aient

« subi qu'un voyage de trois ou quatre jours après avoir « été entourés, bien entendu, de toutes les précautions « d'usage pour l'asepsie et la température. Seuls, les « liquides céphalo-rachidiens, — et comme pour la leuco- « cytose, — doivent être examinés le jour même du « prélèvement ».

Le Docteur Vernes termine par une note dans laquelle il fait l'historique de ses recherches et résume les travaux de l'Institut prophylactique qu'il dirige avec tant de compétence et de succès.

CHAPITRE VI

COMPARAISON ENTRE LA MÉTHODE DE KAHN ET LA MÉTHODE BORDET-WASSERMANN (HARRISON-WYLER) POUR L'EXAMEN DES LIQUIDES CÉPHALO-RACHIDIENS, EFFECTUÉE A LONDRES PAR LES DOCTEURS KAHN ET WYLER DU 10 AU 25 JUILLET 1928.

Nous avons vu tout à l'heure que la Conférence de Copenhague n'avait pu tirer de conclusions de l'examen des liquides céphalo-rachidiens en raison du petit nombre d'échantillons distribués. Aussi a-t-il été décidé, après sa clôture, de profiter du séjour de quelques semaines que le Docteur Kahn devait faire à Londres pour comparer sa méthode pour les liquides céphalo-rachidiens avec celle de Harrison-Wyler.

En vue de ces expériences, le Gouvernement britannique avait mis à la disposition de l'Organisation d'Hygiène les laboratoires où furent effectués les essais comparatifs. 555 spécimens de liquides avaient été recueillis dans divers hôpitaux et dispensaires du territoire anglais. A la plupart d'entre eux étaient joints des échantillons de sérum sanguin sur lesquels fut effectuée la réaction de Harrison-Wyler par le Docteur Osmond, de l'hôpital Saint-Thomas. Enfin, sur la plupart des liquides céphalo-rachidiens furent pratiquées les réactions de Nonne et de

Pandy pour la recherche de la globuline, et sur un nombre plus restreint il fut même possible de compter le nombre de cellules.

En raison sans doute de la longueur du transport et de la température élevée (c'était en plein mois de juillet), 238 échantillons sont arrivés troubles ou fortement contaminés. Par suite de la gêne qui pouvait s'ensuivre, tant dans la mise en œuvre que dans la lecture des réactions, les résultats ont été analysés en deux séries correspondant l'une aux échantillons « clairs », l'autre aux échantillons « troubles ».

Après la clôture des travaux, le Colonel Harrison a établi un rapport très documenté sur les résultats obtenus et les Docteurs Kahn et Wyler lui ont ajouté des commentaires lui apportant quelques additifs et quelques restrictions. De ces documents nous extrairons un certain nombre de remarques ; il faut cependant déplorer qu'une bonne partie des protocoles d'analyse des expérimentateurs n'aient pas été publiés en détail ; nous avons été ainsi empêchés de tirer au clair quelques questions qui auraient gagné à être mises en lumière (notamment les rapports des séro-réactions dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang).

Ajoutons que le Docteur Kahn a suivi au cours de ces expériences sa méthode personnelle (précipitation des globulines par le sulfate d'ammonium à saturation, décantation du liquide surnageant et redissolution des globulines dans une faible quantité d'eau salée physiologique). Le Docteur Wyler a suivi la méthode n° 1 du rapport spécial n° 14, publié sous les auspices du *Medical research council*, méthode qu'il avait déjà employé à la Conférence de Copenhague (réaction analogue à celle pour le sérum sanguin, mais où l'on emploie 1, 2, 5, et 10 volumes de liquide céphalo-rachidien dilué au 1/5).

A. CAS SYPHILITIQUES

Prélevés sur des sujets chez qui l'examen clinique et des séro-réactions antérieures avaient montré l'existence d'une syphilis encore manifeste, ils sont au nombre de 508 et se répartissent comme suit :

	Traités	Non traités	Total
Syphilis I	3	—	3
— II	6	—	6
— III	25	4	29
— latente	18	4	22
— congénitale ...	12	1	13
Neuro-syphilis	298	137	435

Le Tableau XI donne les pourcentages de résultats positifs obtenus dans les cas de syphilis, sur chacune des séries de liquides (série claire et série trouble) et au total.

TABLEAU XI

	Liq. clairs			Liq. troubles			Total		
	tr.	n.t.	tot.	tr.	n.t.	tot.	tr.	n.t.	tot.
Kahn ...	45,7	49,4	46,9	47,2	50,9	48,1	46,4	50	47,4
H.W.	43,3	46,1	44,1	50,9	52,7	51,4	46,6	48,6	47,3

De l'examen de ce tableau il résulte :

a. — Que dans l'ensemble des cas, les deux méthodes se sont montrées également sensibles, donnant l'une 47,4 et l'autre 47,3 % de résultats positifs.

b. — Que la réaction de Kahn a donné des résultats plus tranchés que le Bordet-Wassermann, puisqu'elle ne donne au total que 27 réactions douteuses contre 73 pour ce dernier. Dans les cas non traités notamment, il n'y a aucune réaction douteuse avec la première, tandis que la seconde en donnait 16. Remarquons toutefois que la proportion de réactions douteuses est à peu près semblable à celle obtenue par les mêmes expérimenta-

teurs sur les sérums sanguins à Copenhague (voir Tableau V).

	Liq. C.R.	Sérums sanguins
Kahn	5,3 %	6,6 %
Harrison-Wyler .	14,3 %	15,5 %

c. — Qu'il y a une différence très nette, sinon considérable, entre les résultats fournis par les échantillons clairs et les échantillons troubles :

	Liq. clairs	Liq. troubles
Kahn + ...	46,9 %	48,1 %
H.W. + ...	44,1 %	51,4 %

Cela implique la nécessité de ne livrer à l'analyse sérologique que des prélèvements parfaitement frais ou conservés dans de bonnes conditions de température et d'asepsie.

d. — Enfin, on remarque que l'on a obtenu un pourcentage plus élevé de réactions positives pour la série trouble, mais que la prépondérance était plus marquée avec la méthode de Bordet-Wassermann. Peut-être les liquides troubles étaient-ils plus syphilitiques, ce qui expliquerait la première remarque. Pour la seconde, il est certain que la nébulosité des échantillons troubles a gêné la lecture de la réaction de Kahn et a obligé l'auteur à se montrer extrêmement circonspect dans l'appréciation des résultats. Il est certain que si on ne considère que la série claire, la méthode de Kahn s'est montrée un peu plus sensible que la méthode de Bordet-Wassermann (46,9 à 44,1 %).

e. — Une dernière remarque s'impose : celle que le pourcentage des réactions positives dans les cas non traités est à peine supérieur à celui des réactions positives dans les cas traités, contrairement à ce que nous avons observé dans l'étude des sérums sanguins où l'ins-

titution d'un traitement faisait baisser fortement la proportion de résultats positifs. Voici les chutes de positivité dans les cas traités :

	Liq. C.R.	Sérums sanguins
Kahn	3,7 %	21,3 %
H.W.	2,8 %	25,8 %

Il est vrai qu'il y avait parmi ces liquides une très forte proportion de cas de neuro-syphilis (85 %), et l'on sait la résistance de ces localisations à la thérapeutique. Mais il n'en reste pas moins que dans ce cas particulier les séro-réactions du liquide céphalo-rachidien ne semblent pas suivre les lois des séro-réactions du sérum sanguin ; cela vient d'ailleurs à l'appui de l'indépendance bien connue des deux sérologies.

REACTIONS DOUTEUSES DANS LES CAS TRAITES : elles méritent une mention spéciale car le Colonel Harrison et le Docteur Wyler admettent volontiers qu'elles témoignent d'une infection persistante et, dans la conduite de la thérapeutique en particulier, doivent être considérées comme positives. Le Colonel Harrison a d'ailleurs défendu cette façon de voir dans son rapport, estimant que les chiffres de positivités doivent être établis *en additionnant les réactions positives et les réactions douteuses*. Les pourcentages obtenus pour chaque participant deviendraient alors les suivants :

	Liq. clairs	Liq. troubles
Kahn	53,2 %	54,6 %
H.W.	60,6 %	64,5 %

(Chiffres du Colonel Harrison)

Nous ne nous permettons pas de juger la valeur de cette façon de voir. Signalons simplement qu'elle a été désapprouvée par le Professeur Kahn lui-même dans ses

Commentaires sur le rapport Harrison, où il déclare notamment « qu'une réaction sérologique ± signifie que le cas « n'est ni positif ni négatif et n'aide pas le clinicien à « formuler une conclusion quand à l'établissement du « diagnostic et quant au traitement de la syphilis du « système nerveux ».

B. CAS DE CONTROLE

Ils sont seulement au nombre de 47 ; encore devrait-on en retrancher trois qui présentaient des signes incertains de paralysie générale. Voici les résultats obtenus dans les cas de contrôle.

	Liq. clairs (25)	Liq. troubles (22)	Total (47)
Kahn + ...	—	—	—
Kahn ±	1*	—	1*
H.W. + ...	—	—	—
H.W. ±	4**	—	4**

* Ce cas était suspect de paralysie générale.
** Deux d'entre eux étaient suspects de paralysie générale.

En somme, la réaction de Kahn s'est montrée très spécifique, surtout si l'on élimine l'unique résultat douteux dont on peut à bon droit ne pas tenir compte. Quant à la méthode de Harrison-Wyler, elle a donné quatre résultats douteux, dont deux seulement doivent être retenus. On voit que ces résultats se rapprochent assez de ceux qui avaient été obtenus précédemment sur des sérums sanguins :

	Sérums sanguins	Liquides C.R.
Kahn et H.W. +	0 %	0 %
Kahn ±	0 %	1,3 %
H.W. ±	2,7 %	4,3 %

CONCORDANCE DES DEUX METHODES

Les chiffres du Tableau XI, s'ils nous montrent que les deux méthodes ont été aussi sensibles l'une que l'autre,

ne nous donnent cependant pas une vue exacte de la réalité, certains sérums ayant donné des résultats positifs avec une méthode et négatifs avec l'autre ; peut-être n'est-il pas sans intérêt de rechercher le parallélisme des épreuves, et dans quelle mesure elles ont donné des résultats semblables. Le tableau suivant donne le nombre et le pourcentage des *réactions concordantes*, c'est-à-dire des cas où Kahn et Harrison-Wyler ont donné des réponses identiques :

	+	±	—	Total	%
Liq. clairs	118	6	113	237	74, 8
Liq. troubles	93	4	75	172	72, 2
Total	211	10	188	409	73, 7

Il est à remarquer que les réactions concordantes ont été nettement moins nombreuses dans les cas traités, comme il ressort du tableau suivant :

	Cas traités	Cas non traités
Liq. clairs	157 (sur 201)	80 (sur 91)
Liq. troubles	125 (sur 161)	47 (sur 55)
Total	282 (sur 361)	127 (sur 146)
Pourcentage	77, 9 %	87 %

On voit qu'en définitive le pourcentage de concordance s'élève seulement aux environs des 3/4 ; ainsi apparaît bien la nécessité, que nous connaissons déjà, de pratiquer simultanément plusieurs méthodes ; cela a l'avantage de renforcer l'opinion du clinicien dans les cas concordants et d'augmenter dans les cas discordants la finesse de l'investigation sérologique, la méthode supplémentaire venant se substituer à la méthode principale partout où celle-ci est défaillante. Nécessité, en particulier, de toujours contrôler une épreuve de floculation par un Bordet-Wassermann et inversement.

Conclusions

Ces quelques remarques nous montrent que, si la sérologie du liquide céphalo-rachidien obéit grossièrement aux mêmes principes que la sérologie sanguine, elle est cependant capable de garder une individualité propre, avec ses règles, sa valeur personnelle, et qu'elle n'est nullement un succédané non plus qu'une conséquence de cette dernière. Quoi d'étonnant d'ailleurs dans ce phénomène puisque nous savons que le système nerveux, bien clos dans l'enveloppe hermétique de ses méninges, est susceptible de faire tout seul ses propres réactions pathologiques. Notion bien connue, du reste, que la nécessité de pratiquer, dans tous les cas où une syphilis nerveuse est possible, — c'est-à-dire dans tous les cas de syphilis — une ponction lombaire qui décèlera sûrement et précocement la localisation la plus redoutable de la maladie.

Si nous envisageons maintenant la valeur particulière des méthodes proposées nous voyons que la *réaction de Kahn* a confirmé cette fois encore sa valeur. Sans atteindre les beaux résulats que nous lui avions vu donner à Copenhague avec les sérums, elle s'est cependant montrée égale à l'une des meilleures variantes du Bordet-Wassermann : la réaction de Harrison-Wyler. D'autre part, toutes deux se sont montrées très spécifiques tout en donnant au point de vue sensibilité des résultats parfaitement honorables. Il n'a malheureusement pas été possible d'éprouver les liquides par une méthode colloïdale, telle que celle de Lange, ou les procédés au « mastic » ou au « benjoin » : la comparaison aurait évidemment pris beaucoup plus d'ampleur et beaucoup plus d'intérêt. Mais considérée telle quelle dans sa simplicité, elle n'en reste pas moins un grand événement international et scientifique auquel les participants peuvent se glorifier d'avoir collaboré.

CHAPITRE VII

CONFÉRENCE DE LABORATOIRE SUR LE SÉRODIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS CONVOQUÉE A MONTÉVIDÉO DU 15 AU 26 SEPTEMBRE 1930 PAR L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE DE LA SYPHILIS DE L'URUGUAY.

De 1928 à 1930 il n'a été rien enregistré de marquant dans le domaine de la sérologie, bien que les travaux comparatifs n'aient pas cessé dans un certain nombre de laboratoires. Il faut arriver au mois de septembre 1930 pour voir se produire un événement de première importance : la réunion à Montévidéo de la Conférence de laboratoire convoquée par l'Institut Prophylactique de la Syphilis et le Gouvernement de l'Uruguay, et placée sous les auspices de l'Organisation d'Hygiène chargée de lui donner ses directives et d'en désigner le président. Cette réunion avait pour but la comparaison des méthodes reconnues les meilleures à Copenhague avec celles employées en Amérique du Sud. Le Comité d'Hygiène, dans sa session de mars 1930, adopta une motion d'encouragement à la Conférence et désigna pour la présidence le Professeur Jadassohn, de Breslau, président de la Commission d'experts en matière de syphilis de la Société des Nations. Quinze sérologistes sud-américains, représentant cinq nations (Argentine, Brésil, Chili, Paraguay,

Uruguay) vinrent participer aux recherches; y assistaient également les Professeurs Kahn et Müller, ainsi que le Docteur Wyler.

ORGANISATION DU TRAVAIL : Les méthodes appliquées furent les suivantes :

a. — *Réactions de Bordet-Wassermann* :

1. — R.BW. décrite par A. de Assis, effectuée par lui-même.

2. — R.BW. décrite par J.-A. Moreau, effectuée par lui-même.

3. — R.BW. décrite par le Docteur Puppo, effectuée par lui-même.

4. — R.BW. décrite par Scaltritti, effectuée par Scaltritti et Cassiniga.

5. — R.BW. décrite par Sordelli et Miravent, Pasalagua et Favaloro, effectuée par Sordelli et Miravent.

6. — R.BW. décrite par Torrazza et Lorenzo effectuée. par les auteurs.

7. — R.BW. méthode de Harrison-Wyler, effectuée par le Docteur Wyler.

b. — *Réactions de floculation* :

1. Réaction standard de Kahn effectuée par lui-même.

2. Réaction présomptive de Kahn effectuée par lui-même.

3. Réaction de clarification de Meinicke (M KR.) effectuée par le Docteur Dussert-Jolland.

4. — Réaction de conglomération de Müller effectuée par lui-même (2e modification = MBR.II et MBR. Z).

c. — *Sérohémofloculation de Docteur Prunell*, effectuée par lui-même.

La méthode de travail fut exactement celle qui avait été suivie à Copenhague en 1928, chaque participant pratiquant une seule méthode sur un lot de sérums et de liquides céphalo-rachidiens qui étaient les mêmes pour

tous. Ces échantillons, recueillis en majorité à Montévidéo même, furent distribués pour la plupart 24 à 36 h. après leur prélèvement ; le Professeur Jadassohn était chargé de leur classement en « cas de syphilis », « cas de contrôle » etc., ainsi que d'un certain nombre d'examens cliniques complémentaires ; le diagnostic ne fut dévoilé qu'après la fin des travaux. Enfin, le résultat des épreuves fut enregistré conformément aux décisions de la dernière conférence de Copenhague au moyen des signes : ++, +, ± et —.

Première partie
Sérums sanguins

Au nombre de 968, ils comprennent 623 cas de syphilis et 304 cas de contrôle ; ont été classés à part 27 cas de lèpre et 14 sérums provenant de prostituées ne présentant aucun signe clinique de syphilis. Ces sérums ont été examinés par tous les participants, à l'exception des Docteurs Dussert-Jolland et Prunell ; les principes qui ont présidé à la comparaison des réactions entre elles ont été les mêmes qu'à la deuxième conférence de Copenhague.

A. CAS DE SYPHILIS

623 sérums, se répartissant comme suit :

	Cas traités	Cas non traités	Total
Syphilis I	16	17	33
— II	39	7	46
— III	60	14	74
— latente	358	54	412
— congénitale ..	9	5	14
Tabès	12	8	20
Paralysie générale	10	14	24
	504	119	623

TABLEAU XII

Conférence de Montevidéo

éthode :	Cas de Syphulis = 623				Cas de contrôle = 304			
	N.	+	±	% +	N.	+	±	% +
-W De Assis	623	342	44	54,9	304	I3	8	4,3
" Moreau	62I	402	I3	64,7	303	42	I4	I3,9
" Puppo	623	283	I6	45,4	304	I7	8	5,6
" Scalt.-Cass.	623	3II	36	49,9	304	-	4	0
" Sordelli-Mir.	62I	347	39	55,9	304	-	2	0
" Torraza-Ler.	623	346	43	55,5	304	8	7	2,6
" Wyler	623	339	80	54,4	304	-	24	0
ahn Standart	623	398	4I	63,9	304	-	2	0
" Présomptif	623	47I	I3	75,6	304	3	9	I
KR (Duss.-Jell.)	526	327	30	62,2	248	6	9	2,4
BR (Muller)	623	432	56	69,3	304	2	23	0,7
MR (Prunell)	254	I33	3	52,4	I33	6	I	4,5

N. = Nombre de réactions effectuées
+, ±, — = Nombre de résultats positifs, douteux, négatifs.
% + = Pourcentage de résultats positifs,

La première partie du Tableau XII donne les résultats obtenus sur ce lot de sérums.

B. CAS DE CONTROLE

Ils sont au nombre de 304 ; un certain nombre de ces sujets présentaient des affections diverses, d'origine non syphilitique : alcoolisme, blennorragie, eczéma, épilepsie, herpès, ictère, psoriasis, rhumatisme, scarlatine, trichophytie, etc. Aucune d'elles n'a donné un nombre anormal de réactions positives. Pour tous ces sérums, l'absence de syphilis semble pouvoir être affirmée du fait qu'ils n'ont donné aucun résultat positif avec les principales méthodes (Wyler, Kahn, Sordelli). La deuxième partie du Tableau XII donne les résultats obtenus sur ces échantillons.

Notons que parmi eux se trouvaient :

— 4 cas de tuberculose — réactions unanimement négatives.

— 8 cas de grossesse — réactions unanimement négatives.

— 1 cas de framboesia — réactions positives sauf Kahn et Scaltritti.

— 28 cas de démence précoce — 16 à réactions négatives ; 12 à réactions positives.

CAS DE LEPRE : ils ont été classés à part et sont au nombre de 27 ; voici les résultats obtenus :

	n. de r. eff.	+	±
Moreau	27	5	0
Scaltritti	27	7	2
Sordelli-Mir	27	11	4
Wyler	27	9	4
Kahn Standart	27	9	0
Kahn présomptif	27	9	0
MKR	15	1	3
MBR	27	0	10

Conclusions

Remarquons tout d'abord l'apparition de la MKR. et de la réaction présomptive de Kahn, destinée spécialement à suivre l'évolution de la syphilis chez un même malade et à contrôler l'action du traitement. Le tableau suivant résume les résultats obtenus sur les sérums sanguins :

TABLEAU XIII

	Sensibilité %	Spécificité %
Moreau	64,7	13,9
Sordelli-Mir	55,9	0
Torrazza-Lor	55,5	2,6
de Assis	54,9	4,3
Wyler	54,4	0
Scaltritti-Cass	49,9	0
Puppo	45,4	5,6
Kahn présomptif	75,6	1
MBR	69,3	0,7
Kahn Standart	63,9	0
MKR	62,2	2,4
Prunell	52,2	4,5

De l'examen de ces chiffres, on peut tirer les conclusions suivantes :

1. — De même qu'à Copenhague, ce sont les méthodes de floculation qui ont conquis la première place :

Floculation	75,6 à 62,2%	0 à 2,4%
Déviation du compl.	64,7 à 45,4%	0 à 13,9%
SHR. Prunell	52,2%	4,5%

On voit que les réactions ont grandement amélioré leur sensibilité depuis la précédente conférence dont nous rappelons les chiffres :

Floculation	63,5 à 38,4%	0 à 2%
Déviation du C.	53 à 28,1%	0 à 10,6% —

La réaction de Wyler est passée de 41 à 54,4%, celle de Kahn de 61,1 à 63,9, celle de Müller de 63,5 à 69,3. La spécificité, elle, n'a pas sensiblement bougé.

2. — *Méthode au sérum frais*. De même qu'au cours des réunions précédentes, la méthode au sérum frais s'est montrée nettement plus sensible, mais bien moins spécifique que les méthodes au sérum inactivé :

Moreau 64,7 13,9.

3. — *Méthodes au sérum chauffé* : les meilleures ont été celles de Sordelli-Miravent et Wyler, plus sensibles et plus spécifiques que les autres ; la première, en particulier, s'est montrée plus spécifique que la seconde, si l'on tient compte des résultats ± :

		contrôle (n. de +)	contrôle (n. de ±)
Sordelli Mir.	55,9	0	2
Wyler	54,4	0	24

4. — *Réactions de floculation* : la plus sensible a été le Kahn présomptif (75,6 %), malheureusement trop peu spécifique pour que l'on puisse lui donner une valeur diagnostique quelconque (1 %). En définitive, la meilleure est encore le *Kahn Standard* (63,9 %) qui offre l'avantage d'être rigoureusement spécifique.

On voit également que la nouvelle MKR. représente un sérieux progrès sur l'ancienne MTR.

MKR. (Montévidéo)	62,2	2,4
MTR. (Copenhague)	49	2

Elle reste cependant moins sensible et moins spécifique que le Kahn.

Quant à la MBR., si elle a fait, elle aussi, de sérieux progrès, c'est qu'il s'agit en réalité d'une autre méthode la MBRZ., avec centrifugation. Elle se classe bien avant la Kahn-Standard pour la sensibilité (69,3), mais elle donne malheureusement 0,7 % de réactions non spécifiques.

5. — On voit en résumé qu'entre ces 12 méthodes, on peut en retenir 3 qui donnent le maximum d'avantages :

— Kahn Standart	63,9	0
— BW. Sordelli-Mir.	55,9	0
— BW.Wyler	54,4	0

Deuxième partie
Liquides céphalo-rachidiens

Au nombre de 200 (53 cas de syphilis et 147 cas de contrôle), ils ont été distribués parfaitement frais. En raison de l'insuffisance des quantités de liquides, seules quatre réactions de Bordet-Wassermann et trois réactions de floculation ont pu être appliquées.

Voici les résultats obtenus par les expérimentateurs :

TABLEAU XIV

	Sensibilité %	rés. non spéc. %
B.W. de Assis	75,4	2
B.W. Scaltritti Cass ...	75	0,6
B.W. Torrazza Lor. ...	72,5	0,6
B.W. Wyler	52,8	0
Kahn présomptif	74,4	2,8
Kahn Standart	62,2	0
Müller	67,3	0,6

CAS DE SYPHILIS. — Au nombre de 53, ils comprenaient 38 cas de paralysie générale, pour la plupart traités. On voit la forte proportion de résultats positifs révélés par les méthodes de fixation du complément dont certaines arrivent à dépasser la sensibilité du Kahn présomptif.

CAS DE CONTROLE. — Au nombre de 147, ils comprenaient de nombreux cas d'affections nerveuses ou mentales, en particulier 76 cas de démence précoce dont 5 seulement ont donné des réactions positives (Cf. sérums sanguins, cas de contrôle).

CONCLUSION. — Toutes ces méthodes se sont montrées très sensibles mais trop peu spécifiques, à l'exception du *BW. de Wyler et du Kahn Standart* qui sont en définitive les plus sûres et par conséquent les meilleures. Ces deux réactions ont d'ailleurs accompli

des progrès en sensibilité depuis la comparaison de Londres en 1928.

	Londres	Montévidéo
Wyler	47,3%	52,8%
Kahn	47,4%	62,2%

Conclusion

Nous avons déjà passé en revue les principales conclusions à tirer des travaux de la conférence. Pour la comparaison des réactions entre elles, notamment, nous renverrons le lecteur aux paragraphes correspondants. Nous ajouterons seulement deux remarques générales :

En premier lieu, on a constaté que les méthodes les plus sensibles ont parfois donné une réaction négative dans des cas où des méthodes par ailleurs moins sensibles donnaient une réaction positive : d'où la nécessité d'employer simultanément deux méthodes différentes, au moins.

En second lieu, on constate que les résultats obtenus à Montévidéo concordent parfaitement avec ceux auxquels avait abouti la Conférence de Copenhague, tant dans les principes généraux à poser que dans le détail et la comparaison des méthodes entre elles. Et ce qui fait la valeur et l'intérêt des enseignements que nous tirons de ces travaux, c'est cette notion de *confirmation du passé* qu'ils nous apportent ; comme l'a fait ressortir le Comité d'Hygiène dans sa 17e session en mai 1931 :

« Les résultats de cette conférence sont d'une grande « importance du fait qu'ils sont conformes aux résultats « déjà obtenus à Copenhague : on sait maintenant que « l'on est sur une base sûre quant aux recherches à pour- « suivre et aux méthodes à appliquer ».

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS DE L'ORGANISATION D'HYGIÈNE : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES SÉRORÉACTIONS DE LA SYPHILIS.

Des travaux des conférences sérologiques ainsi que de la documentation considérable recueillie depuis 1928 par le « Comité d'experts en matière de syphilis », l'Organisation d'Hygiène a voulu tirer des conclusions tangibles, qui pussent être proposées au monde comme un schéma de lutte antisyphilitique et dont on put s'efforcer d'obtenir l'application uniforme dans un certain nombre de pays. C'est dans ce but que fut constitué le « Comité rapporteur pour les questions relatives aux maladies vénériennes », chargé de déterminer quels devaient être les principes directeurs de la lutte contre ces maladies, en particulier contre la syphilis, envisagée du triple point de vue diagnostique, thérapeutique et administratif.

La matière au premier chapitre de cette étude a été fournie par les conférences sérologiques. Un rapport très complet, rédigé par le Docteur Moerch de Copenhague et publié dans le *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène*, 1932, vol. I, n° 4, a été présenté en octobre 1932 à la XIX^e^ session du Comité d'hygiène par le Comité rapporteur, composé du Professeur Jadassohn de Breslau

(président), du Professeur Gougerot de Paris et du Colonel Harrison de Londres. Ce document constitue en somme la conclusion officielle des études de l'Organisation d'Hygiène sur le sérodiagnostic de la syphilis : nous allons maintenant l'analyser.

Le rapport débute par quelques considérations générales : le séro-diagnostic doit, y est-il dit, servir au dépistage de la maladie et à la conduite rationnelle du traitement. Il s'ensuit qu'une bonne réaction doit être à la fois très spécifique et aussi sensible que possible. Mais il n'y a pas de limite scientifique nette entre une réaction spécifique et une réaction non spécifique : le nombre de ces dernières croît en effet dès que l'on cherche à augmenter la sensibilité d'une méthode. Aussi le médecin se trouve-t-il dans l'obligation de choisir entre le facteur spécificité et le facteur sensibilité selon le cas particulier devant lequel il se trouve, ou bien d'essayer de combiner les méthodes pour se rapprocher le plus possible de la perfection.

Après avoir esquissé un rapide historique des conférences qui ont groupé des sérologistes appartenant à 17 pays, ayant pratiqué 20 modifications du Bordet-Wassermann et 13 réactions de floculation sur un total de 2.766 échantillons de sérum (non compris les essais résumés dans les rapports présentés à Paris et à Copenhague 1923), le rapport passe à la comparaison des méthodes.

1° — *Réactions de Bordet-Wassermann au sérum inactivé* :

leurs résultats sont compris entre les limites suivantes :

— Sensibilité % : 28,1 (de Blasi 1928) à 55,9% (Sordelli 1930).

— R. non spécifiques % : 0 (Harr. Wyler, Sordelli) à 6,5 (Jacobsthal 1928).

Les meilleures techniques ont été celles de *Harrison-*

Wyler et *Sordelli-Miravent* ; viennent ensuite celles de Müller, Renaux, Mc Intosh et Fildes. Le rapport contient en outre quelques remarques d'ordre technique :

a) Les méthodes employant plusieurs antigènes n'ont pas donné de meilleurs résultats que celles qui n'en emploient qu'un seul.

b) Les meilleurs antigènes semblent être les extraits de cœur de veau et de bœuf et les extraits de cœur humain, moyennement cholestérinés.

c) Les méthodes dans lesquelles le complément est préalablement titré et employé à une dilution qui est fonction du titrage ont donné de meilleurs résultats que celles où il est employé à dose fixe.

2° — *Réactions d'hémolyse au sérum frais* : elles se sont en général montrées bien plus sensibles que les méthodes au sérum chauffé, mais leur manque absolu de spécificité fait que « l'on ne peut en recommander l'emploi ».

	Sensibilité	R. non spécifiques
Hecht-Mutermilch (1923)	60, 9	9, 9
Debains (1928)	53, 6	10, 6
Moreau (1930)	64, 7	13, 9

3° — *Réactions de floculation* : leurs résultats sont compris entre les limites suivantes :

— Sensibilité % 38,4 (Vernes 1928) à 75,6 (Kahn prés. 1930).

— R. non spécif. % 0 (Kahn standard, Sachs) à 2,4 (MKR. 1930).

Le classement des méthodes est le suivant :

— Sensibilité : Kahn standart, Müller.

— Spécificité : Kahn standart, Sachs-Georgi, Müller.

La méthode présomptive de Kahn ne peut être recommandée pour le diagnostic, ayant donné trop de réactions

non spécifiques ; elle peut par contre rendre d'utiles services dans le contrôle du traitement.

Le rapport se termine par l'énoncé de deux grands principes :

1° Celui que « dans des circonstances extraordinaires « et lorsqu'on ne peut appliquer qu'une seule méthode, « le Bordet-Wassermann pourra être remplacé par une « réaction de floculation ». On voit que cette règle, absolument contraire à celles qui avaient été énoncées au cours des Conférences de Paris et de Copenhague 1923, consacre les progrès considérables accomplis par les réactions de floculation, qui sont arrivées à dépasser franchement le Bordet-Wassermann en sensibilité et en spécificité.

2° Cependant, le rapport tient à rappeler qu'aucune de ces méthodes n'est douée d'une supériorité constante, et sa conclusion reproduit à peu de choses près les recommandations de Copenhague 1928 : « Il y a lieu de recom- « mander un double examen : avec une méthode de flo- « culation et une réaction de Bordet-Wassermann ou « mieux avec deux méthodes de floculation et une réac- « tion de Bordet-Wassermann ».

Au rapport font suite des *Recommandations* qui rappellent par beaucoup de points celles de la Conférence de 1928, les mettent à jour et les complètent (Cf. chap. V). Nous en reproduirons seulement les principaux passages :

« 1. — Les comparaisons établies entre les différentes « méthodes se sont avérées utiles pour déterminer la « valeur de ces méthodes et pour inciter à les améliorer. « Tel a été notamment le cas des réactions de floculation « dont les meilleures peuvent désormais être considérées « comme parfaitement sûres quant à la spécificité et « comme plus sensibles que la meilleure des méthodes « du type Bordet-Wassermann comparées lors des trois « conférences techniques ».

« 2. — Les méthodes employées dans chaque labora-
« toire devraient être soit celles qui se sont avérées les
« meilleures lors des Conférences de laboratoire de l'Or-
« ganisation d'Hygiène, c'est-à-dire pour les réactions
« de floculation la méthode standard de Kahn et la
« méthode de conglomération de Müller, pour les métho-
« des du type Bordet-Wassermann les procédés de Sor-
« delli et de Harrison-Wyler, ou toute autre méthode à
« laquelle la même valeur aura été reconnue ».

« 3. — Etant donné que les malades passent souvent
« d'une clinique à l'autre, il convient d'employer une
« nomenclature uniforme (internationale), pour la nota-
« tion des résultats. Les règles suivantes ont été
« proposées par la Conférence de Copenhague en 1928 ;

— une réaction négative doit être désignée par le signe —;

— une réaction positive doit être désignée par le signe +;

— une réaction douteuse doit être désignée par le signe $\pm$;

« ce signe indique que les examens effectués ne per-
« mettent pas d'apprécier si la réaction doit être consi-
« dérée comme positive ou négative; lorsqu'on sait
« que le malade est atteint de syphilis, la réaction peut
« être envisagée comme positive; sinon il convient de
« considérer la réaction comme n'ayant pas de valeur
« diagnostique ».

« 4. — Enfin, le séro-diagnostic de la syphilis devrait
« être effectué exclusivement par des sérologistes expéri-
« mentés et uniquement dans de grands laboratoires
« bien équipés, disposant d'abondants matériaux d'exa-
« men et de contrôle. En outre, les laboratoires qui effec-
« tuent le séro-diagnostic devraient travailler en contact
« avec la clinique ».

Le rapport du Docteur Moerch constitue le dernier

travail de l'Organisation d'Hygiène en matière de sérodiagnostic ; notre exposé s'arrêtera donc avec lui. Nous signalerons simplement qu'il a été suivi d'une très longue étude sur le traitement de la syphilis, résultat d'une enquête basée sur plus de 25.000 fiches réunies par le Professeur Martenstein, secrétaire du « Comité d'experts en matière de syphilis ». Cette étude, publiée dans le *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène*, 1935, vol. 4, n° 1, forme la conclusion du deuxième chapitre (traitement) de l'enquête de l'Organisation d'Hygiène. Quant au troisième chapitre (point de vue administratif) il n'a pu jusqu'ici être résolu de façon satisfaisante en raison des divergences des législations nationales en matière de syphilis. Qu'il s'agisse du statut de la prostitution, de la déclaration des maladies vénériennes, du traitement obligatoire, du délit de contamination, etc., chaque peuple a des vues particulières en rapport avec sa façon de vivre et son génie national. Il semble en définitive bien difficile d'arriver à unifier des états de choses ou des sentiments aussi profondément ancrés dans le cœur des hommes. Sachons donc nous contenter des résultats obtenus dans les deux autres chapitres : ils ont trait à des phénomènes scientifiques, donc absolus et indépendants des innombrables divergences humaines.

CHAPITRE IX

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS EN 1937

PERFECTIONNEMENTS SUCCESSIFS DES METHODES. — La première statistique de Wassermann-Neisser et Bruck publiée vers le mois de juin 1906 donnait les résultats suivants :

— nombre de cas de syphilis : 257.

— nombre de réactions + : 49 soit 19,9%.

Il suffit de jeter les yeux sur les chiffres obtenus aux diverses conférences pour voir combien le séro-diagnostic a vu affiner sa sensibilité.

Quelle est, dans ce progrès continu, la part qui est due aux efforts des Conférences ? Il est évident que l'on ne peut guère répondre à cette question par des chiffres. Disons seulement que, parmi les réactions pratiquées dans le monde entier, presque toutes les principales ont été présentées à l'une au moins des réunions internationales. C'est dire l'intérêt qu'elles suscitèrent et l'avantage que l'on crut trouver à obtenir leur consécration. La publication des résultats obtenus, aidant à l'élimination naturelle des méthodes les moins bonnes, n'a pas été pour rien dans le perfectionnement général du séro-diagnostic. Ajoutons que les contacts créés entre les sérologistes ont permis des échanges répétés d'idées et ont suscité une émulation tout à fait favorable. Le Professeur Mei-

nicke a présenté successivement trois de ses méthodes (DM., MTR., M KR.) ; les Professeurs Kahn et Sachs deux chacun ; le Professeur Müller, après avoir minutieusement étudié le mécanisme intime des réactions de floculation en a conçu une basée sur les résultats de ses recherches et en a présenté trois modifications (MBR., MBRII., MBRZ.). Nous croyons, pour nous, fermement que ces sérologistes n'auraient pas obtenu d'aussi bons résultats s'ils étaient restés enfermés dans leurs laboratoires, bien à l'abri de la discussion, de la critique et de la comparaison.

ETAT ACTUEL. — Une remarque s'impose tout d'abord : celle que toutes les méthodes n'ont pas été présentées aux conférences : tel est le cas, par exemple, de l'excellente réaction d'hémolyse de Desmoulières. D'autre part, depuis 1930, le séro-diagnostic a évolué ; de nouvelles méthodes sont apparues : en France, en particulier, celles de Charles Auguste[1] de Lille, du Docteur Debains[2] et du Docteur Demanche[3] qui se sont indiscutablement avérées plus sensibles que celles de Harrison-Wyler et de Sordelli-Miravent. Voici d'ailleurs les chiffres obtenus en 1935 par Ravélo au cours d'une comparaison faite à l'Institut Alfred Fournier, à Paris :

	Syph. non traitée	Syph. traitée	Contrôle
Demanche antigène simple	61	28,3	0
— — cholestériné	74,4	43,3	0,7
Sordelli M. ant. dilué 1/20	59,2	29	0
— — 1/100	72,4	38	0,7
Harrison-Wyler 5 m.d.h.	49,2	24,7	0
— 3 m.d.h.	65,6	32,9	0,8

Il est évident qu'une nouvelle étude comparative officielle serait nécessaire pour réviser et mettre à jour les conclusions de l'Organisation d'Hygiène.

1. Ch. Auguste, *La réaction de B. W. dans le sérum débarrassé de la fraction précipitale par HCl* (*Ann. Inst. Pasteur*, n° 1, janv. 1936).
2. E. Debains, *Société française de sérologie et de syphilis expérimentale*, 9 mars 1933.
3. R. Demanche, *La Presse médicale*, 10 janv. 1934.

APPLICATION DES CONCLUSIONS DE L'ORGANISATION D'HYGIENE. — Il est assez surprenant de constater que les résolutions adoptées par l'Organisation d'hygiène sont restées à peu près lettre morte en France, où beaucoup de sérologistes les ignorent ou n'en tiennent aucun compte, alors qu'à l'étranger, surtout dans les pays de langue anglaise et espagnole, ces travaux sont infiniment mieux connus et appréciés. Les « Résolutions » font pourtant preuve d'un large esprit de compréhension et de liberté, puisque le Comité rapporteur, loin d'imposer l'emploi des méthodes qu'il a nommément désignées comme les meilleures, a laissé au sérologiste la possibilité de pratiquer aussi « toute autre méthode à laquelle la même valeur a été reconnue ». Signalons à ce sujet qu'en France le Professeur Gougerot préconise la triade suivante, qui se rapproche grandement des conclusions de l'Organisation d'Hygiène :

— BW. classique (moyen de mesure, utile surtout dans les cas de réactions dissociées).

— BW. Desmoulières (dont le Harrison-Wyler est une sorte de dérivé).

— Kahn Standard.

CONCLUSION

Nous avons vu que l'analyse serrée, selon les principes de la statistique, des résultats des conférences de sérologie n'était pas sans intérêt. Les conclusions pratiques ont été tirées par l'Organisation d'Hygiène elle-même, dans ses « Recommandations » de 1932, auxquelles nous renvoyons le lecteur (Cf. chap. VIII). Rappelons seulement très brièvement :

a) Que sur une séroréaction positive on peut affirmer la syphilis : à la double condition, bien entendu, de choisir une méthode de spécificité suffisante et de tenir compte de quelques exceptions qui sont aujourd'hui bien connues (pian, lèpre, framboesie).

b) Qu'une séro-réaction négative ne permet pas d'éliminer la syphilis : nous avons vu, en effet, que les meilleures méthodes de floculation ou d'hémolyse ne confirmaient en moyenne que 60 à 75% des cas de syphilis clinique. D'où le grand intérêt d'associer de façon habituelle ces deux modes d'investigation.

c) Qu'il est absolument nécessaire de pratiquer à la fois plusieurs méthodes, en associant Bordet-Wassermann et floculation. Nous avons vu qu'à Copenhague (1928) on avait obtenu par cet artifice 78% de positivité dans les cas de syphilis, alors que la réaction de Müller, la plus sensible de toutes, atteignait seulement 63%.

Du reste les diverses méthodes, par leur positivité ou leur négativité concomittante, forment, lorsqu'on connaît les zones de positivité de chacune, un ensemble très expressif auquel le Docteur Demanche a fort justement donné le nom de « syndrome sérologique » ; ce syndrome sérologique peut alors venir s'ajouter au syndrome clinique pour le plus grand intérêt du médecin.

d) Enfin, qu'il y a nécessité d'adopter pour toutes les réactions une notation uniforme et internationale, telle, par exemple, que celle recommandée par l'Organisation d'Hygiène. Cela n'empêche d'ailleurs pas de joindre au résultat tel ou tel renseignement particulier à la méthode employée (comme cela a été fait pour la méthode du Docteur Vernes à Copenhague : $+7$, $\pm$ 4, etc.).

Les conclusions que nous-même avons tirées de la Conférence de Copenhague de 1928, et qui constituent une analyse statistique assez poussée de ses résultats, peuvent offrir un certain intérêt car elles s'appliquent également à l'ensemble de notre travail ; nous prierons donc le lecteur de bien vouloir s'y reporter (Cf. chap. V).

Arrivés au terme de cette étude, jetons les yeux en arrière et reconnaissons combien nous devons aux travaux des conférences : choix et association des méthodes, connaissance exacte de leur sensibilité et de leur spécificité ; en somme valeur, limites, modes d'utilisation du séro-diagnostic. Les « Résolutions de la Conférence de Copenhague » et les « Recommandations » de 1932 ont énoncé les règles minima auxquelles devraient s'astreindre tous les sérologistes pour que leurs efforts fussent plus efficaces en devenant plus comparables.

« En matière de lutte antivénérienne tous les pays « sont solidaires », a dit la Conférence des Etats de l'Europe du Nord en 1921. On ne peut mieux justifier

les essais d'unification des principes de lutte anti-syphilitique tentés par la Société des Nations. C'est pourquoi il serait souhaitable que ces efforts soient mieux connus, mieux compris, mieux appréciés afin que les conclusions de l'Organisation d'Hygiène puissent vraiment devenir ce qu'elles méritent d'être : le Code mondial de la sérologie moderne.

Vu, le Doyen :
ROUSSY.

Vu, le Président :
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

Bernucci. — *Valeur comparative des diverses réactions sérologiques de la syphilis*, (Giornale ital. di derm. e sifil. octobre 1936).

Cavaillon. — *L'armement antivénérien en France*, (Paris, le Mouvement sanitaire).

— *Les législations antivénériennes dans le monde*, Paris, 1932.

Debains. — *Etat actuel de la sérologie de la syphilis*, (La Presse Médicale, 21 septembre 1932).

Demanche. — *Précis de technique du séro-diagnostic de la syphilis*, (Doin, 1936).

— *Traité de la syphilis* (Jeanselme), t. II, Sérologie.

— *La conférence de Copenhague*, (Presse Médicale, 11 août 1928).

Gautier. — *L'Organisation d'Hygiène et la standardisation biologique*, (Bull. Trim. de l'Org. d'Hyg. vol. IV, 1935, n° 3).

Gougerot. — *L'éducation des éducateurs*, (*Revue internationale d'hygiène publique*, 1921, n° 3, mai-juin).

Jadassohn. — *Quelques aspects de la lutte contre le péril vénérien au point de vue international*, (La prophylaxie antivénérienne, mai 1932, n° 5).

Levaditi. — *Conférence à l'Institut Pasteur sur la prophylaxie de la syphilis*, Paris, 1923.

Peyre. — *Manuel de sérologie pratique.*

Ravélo. — *Séro-diagnostic de la syphilis, étude comparative de la sensibilité et de la spécificité des différentes réactions actuellement employées*, Paris, 1935.

Rubinstein. — *Traité pratique de sérologie et de sérodiagnostic*, Maloine, 1932.

Simon (Clément). — *Questions nouvelles de syphiligraphie*, Paris, 1926.

Wassermann, **Neisser** et **Brück**. — *Une réaction séro-diagnostique dans la syphilis* (Deutsch. Med. Woch, 10 mai 1906, n° 19, p. 745).

Kahn. — *League of Nations conference on laboratory test for syphilis*, (J.A.M.A., n° 93, Aug. 3 /1929, p. 351).

— *Considerations of present states serology of syphilis* ; Montevideo. Conférence of League of Nations Health Committee, (Arch. Dermat. syph., n° 26, octobre 1932).

Martenstein. — *Die Ergebnisse der zwieten laboratoriums konferenz uber die serodiagnose der syphilis in* Kopenhaguen, (Dermat. Woch., n° 90, janvier 1930).

Müller. — *Die lehren der serologischen arbeitskonferenz des Volkerbundes in Kopenhaguen*, 1928, (Wien. Klin. Woch, n° 42, june, 1929).

Sachs. — *Von den Ergebnissen der zwiten laboratoriums konferenz uber den serologischen lues nachweissin Kopenhaguen*, (Ztschr. f. Immunitatsforsch. exper. Terap., n° 64, 1929).

Société des Nations

— Rapports de la Conférence internationale de la standardisation des sérums et des réactions sérologiques, tenue du 12 au 14 décembre 1921 au ministère de l'hygiène à Londres. C. 533 M. 378, 1921, III.

— Rapports sur les recherches sérologiques présentées à la deuxième conférence internationale de la standardisation des sérums et des réactions sérologiques, tenue à l'Institut Pasteur de Paris, du 20 au 26 novembre 1922. C. 168, M. 98, 1923. III.

— Rapport de la Conférence technique de laboratoire sur le séro-diagnostic de la syphilis, tenue à Copenhague, 19 novembre au 3 décembre 1923. C. 5, M.5, 1924. III (C. H. 148).

— Rapport de la deuxième Conférence de laboratoire sur le séro-diagnostic de la syphilis, tenue à Copenhague du 21 mai au 4 juin 1928. C.H. 726. 1929, III, 3.

— Rapport de la Conférence de laboratoire sur le séro-diagnostic de la syphilis convoquée à Montevideo par l'Institut Prophylactique de la syphilis de l'Uruguay (15-26 septembre 1930), C.H. 968, 1931, III, 4.

Procès-verbaux de sessions

Comité Prov. d'hygiène : 2e session (20-22 octobre 1921), C. 471, M. 346, 1921, III.
— — 4e session (14-21 août 1922), C. 555, M. 337, 1922, III.
— — 5e session (8-13 janvier 1923), C. 27 M. 13, 1923, III.

Comité d'hygiène 1re session (11-21 février 1924), C. 10, M. 7, 1924, III.
— — 11e session (28 octobre-3 novembre 1927), C. 579, M. 205, 1927, III.
— — 13e session (25-31 octobre 1928), C. 3, M. 3, 1929, III.
— — 15e session (5-8 mars 1930), C. 190, M. 90, 1930.III.
— — 17e session (4-8 mai 1931), C. 398, M. 160, 1931, III.

Bulletin trimestriel de l'organisation d'hygiène, 1932, vol. I, n° 4 ; 1935 vol. IV, n° 1.

Imp. F. Boisseau, Rue du Taur. 34 - Toulouse